

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin - Charlottenburg

Direktor : Professor Dr. med. H. Lax

Über den Wert der hormoncytologischen
Untersuchungen des Vaginalsmear im Rahmen
der Cyklusbeobachtung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Schmidt, Manfred

Sulzbach-Rosenberg

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553616_0106

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin - Charlottenburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

Über den Wert der hormoncytologischen
Untersuchungen des Vaginalsmear im Rahmen
der Cyklusbeobachtung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Schmidt, Manfred

Sulzbach-Rosenberg

Referent: Professor Dr. med. F. LÜBKE

Korreferent: Professor Dr. med. J. Hammerstein



Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.4.1972

I.	Einleitung	1
II.	Schrifttum	3
	1. Geschichtliches	3
	2. Physiologie des Vaginalcyklus	4
	3. Karyopyknose-Index	6
	4. SCHMITT'sche Gradeinteilung	10
	5. Basaltemperatur	12
	6. Cervikalcyklus	13
	7. Endometrium	14
III.	Fragestellung	15
IV.	Untersuchungsgut	16
V.	Methodik	17
VI.	Die hormoncytologischen Ergebnisse und deren Korrelationen	22
	1. Normaler biphasischer Cyklus	22
	2. Gestörter biphasischer Cyklus	31
	3. Monophasischer Cyklus	41
	4. Wiederholte Cyklusbeobachtungen der selben Patientin	47
	5. Vergleich der hormoncytologischen Ergebnisse mit anderen peripheren Kriterien	53
	a) Cervix	53
	b) Endometrium	58
VII.	Diskussion	60
VIII.	Zusammenfassung	70
IX.	Literaturverzeichnis	I - XVI

I. Einleitung

Die morphologischen Veränderungen des Vaginalepithels im mensuellen Cyklus der geschlechtsreifen Frau sind seit den grundlegenden Untersuchungen PAPANICOLAOU's bekannt. Die regelrechte Keimdrüseninkretion führt zu charakteristischen Exfoliativzellbildern, die bestimmten Cyklusphasen entsprechen. Abweichungen weisen meist auf eine pathologische Ovarialfunktion hin.

Dem Bedürfnis, möglichst qualitative und quantitative Aussagen über die hormonabhängigen Veränderungen des Vaginalepithels machen zu können, entsprechen in der funktionellen Cytodiagnostik der Karyopyknose-Index und die Gradeinteilung nach SCHMITT.

Der Karyopyknose - Index (Anzahl der pyknotischen Superfizialzellen) spiegelt quantitativ die zunehmende endogene Östrogenproduktion des reifenden Follikels wieder. Nach dem Follikelsprung kommt die Progesteronaktivität durch den Abfall der Pyknose-Indices zum Ausdruck. Bei der Gradeinteilung nach SCHMITT werden dagegen mehrere morphologische Kriterien, die von der hormonellen Gesamtsituation abhängen, berücksichtigt. Im Schrifttum werden beide Methoden auch für die Sterilitätsdiagnostik empfohlen (STOLL 1960). Damit ist die hormonelle Cytodiagnostik neben der Basaltemperaturkurve, dem Cervikalcyklus und der praemenstruellen Endometriumbiopsie ein weiteres Hilfsmittel für die sogenannte Cyklusbeobachtung.

Die Cyklusbeobachtung dient in der Diagnostik der sterilen Frau dazu, eine möglichst umfassende Beurteilung des individuellen hormonellen Geschehens an Hand peripherer Kriterien zu erhalten. Der biphasische Ablauf eines Cyklus wird so verifiziert. Eine hormonelle Dysregulation als mögliche Sterilitätsursache kann ebenfalls erkannt, die Ovulation und die präovulatorische Phase können annähernd genau erfaßt werden. Aus wissenschaftlichen und praktischen Gründen - z.B. für die Bestimmung des Konzeptionstermines für Inseminationen - ist die Kenntnis des Ovulationstermines wichtig.

Jedoch sind wir in unserer Diagnostik auf die Veränderungen sekundärer Parameter (Basaltemperatur, Cervikal- und Vaginalcyklus) angewiesen, um einen Einblick in die endokrine Situation der Frau zu gewinnen. So gibt es kein ovulations-spezifisches Kriterium. Die qualitativen und quantitativen Bestimmungen peripherer Hormonwirkungen an Cervix und Vagina lassen nur indirekt die Annahme eines Follikelsprungs und einer regelrechten Keimdrüsenfunktion zu.

Die Erfahrungen unserer Sterilitätssprechstunde haben gezeigt, daß bei den einzelnen peripheren Kriterien prinzipielle und methodische Schwierigkeiten bestehen. Auch werden die verschiedenen Parameter in der Literatur höchst unterschiedlich gewertet. Nur die gleichzeitige Aufzeichnung mehrerer Kriterien, wie sie durch die Zyklusbeobachtung nach RAUSCHER (1956, 1957) erfolgt, erlaubt einen kritischen Vergleich der peripheren hormonabhängigen Veränderungen. Es bot sich daher an, die Unterlagen der Sterilitätssprechstunde der Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin auszuwerten.

In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, welche der beiden anfangs genannten hormoncytologischen Methoden für die praktischen Belange der Sterilitätsdiagnostik brauchbarer ist. Gleichzeitig erlaubt der Vergleich mit anderen simultan aufgezeichneten Parametern, den Wert der hormoncytologischen Untersuchungen im Rahmen der Zyklusbeobachtung kritisch zu beleuchten.

II. Schrifttum

1. Geschichtliches

POUCHET demonstrierte erstmals zyklische Veränderungen im Zellgehalt des menschlichen Vaginalsekretes (1847). Diese wissenschaftliche Erkenntnis war jahrzehntelang vergessen. Erst STOCKARD und PAPNICOLAOU machten erneut die morphologischen Veränderungen der Vaginalepithelien während des Zyklus bekannt (1917). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen LONG und EVANS (1922), ALLEN und DOISY (1923) und DIERKS (1927, 1929, 1930). Mit PAPANICOLAOU's Monographie "The sexual cycle in the female as revealed by vaginal smears" im Jahre 1933 kann der Beginn der Vaginalcytologie festgesetzt werden. PAPANICOLAOU beschrieb die Entnahmetechnik, Fixation und Färbung der Vaginalepithelien. Die Darstellung der verschiedenen Zelltypen, die in der normalen Vagina vorkommen, und der zyklische Wechsel der Exfoliativzellbilder während des mensuellen Zyklus hat bis heute Gültigkeit.

Die ersten Arbeiten über die Kolpocytopologie stammen in Deutschland aus der Charité. MURRAY sowie MURRAY und HERRNBERGER versuchten durch Auszählung sämtlicher im Vaginalsemar vorkommender Zellen die Befunde zu objektivieren (1938). Diese Autoren betonten den Wert dieser Methode, um die Physiologie der Vaginalschleimhaut zu erforschen. Therapeutische Schlußfolgerungen ließen sich jedoch nach ihrer Ansicht nicht aus dem Ergebnis des Vaginalsemears ziehen.

Die Problematik aber auch die Bedeutung der funktionellen Cytophysiologie wird aus der Vielzahl der bis zum heutigen Zeitpunkt angegebenen Methoden ersichtlich (LANGREDER 1951, NYKLICEK 1952, ROTH 1952, SCHMITT 1953, MEISELS 1965).

ROTH machte den von verschiedenen Autoren (PUNDEL 1950, FÉRIN und DEMOL 1952) angegebenen Karyopyknose-Index bekannt (1952), WIED standardisierte die Bestimmung der Kernpyknosen der Superfizialzellen durch das Phasenkontrastverfahren (1955). Allgemeine Anwendung hat in der hormocytophysiologischen Labors die von SCHMITT publizierte Gradeinteilung sowie die Auszählung der karyopyknosen Zellen gefunden.

2. Physiologie des Vaginalcyklus

Die Vagina wird von einem mehrschichtigen, nicht verhornendem Plattenepithel ausgekleidet. Die Proliferation, Ausdifferenzierung, Glykogeneinlagerung und Exfoliation der Zellen ist in der Follikelphase vom endogenen Östrogenspiegel abhängig (PAPANICOLAOU 1933, 1936, 1948; BOTELLA LLUSIA und MONTALVO RUIZ 1958, RAKOFF 1961). So herrschen in der späten Follikelphase die Superfizialzellen vor, deren wichtigstes Kennzeichen nach PUNDEL die degenerative Kondensation des Zellkernes (Kernpyknose) ist.

Zu Beginn der 2. Cyklushälfte bewirkt Progesteron bei gleichzeitiger Anwesenheit von Follikelhormon eine verstärkte Desquamation der Superfizialzellen (v. HAAM 1962, BURGER und ROTH 1951). Außerdem kommt es zur Fältelung und Haufenbildung der Vaginalepithelien. Im weiteren Verlaufe der Gestagenphase erfolgt der Aufbau des Epithels nur bis zur Stufe der Intermediärzellen (de ALLENDE u. Mitarb. 1945, HAOUR 1962). Während des Zyklus kommt es in den einzelnen Phasen zu typischen Zellbildern. Neben diesen morphologischen Veränderungen wechselt auch die Farbqualität der Vaginalepithelien. So nimmt in der Follikelphase die Eosinophilie der Zellen ständig zu. PUNDEL hat deshalb den Eosinophilie-Index angegeben (1950).

Die enge Korrelation zwischen der Proliferation des Vaginal-epithels und der Östrogenausscheidung im Harn ist durch zahlreiche Untersuchungen gesichert (YOUNG u. Mitarb. 1957, SOFRIN u. BADEA 1964, STERN u. Mitarb. 1966). Ebenso stimmt die abnehmende Proliferation während der Gestagenphase mit der Pregnandiolausscheidung im Harn überein (JAYLE u. Mitarb. 1960). Diesen engen quantitativen Korrelationen zwischen Vaginalepithel und der Hormonausscheidung im Urin wird durch LÜBKE (1968) widersprochen.

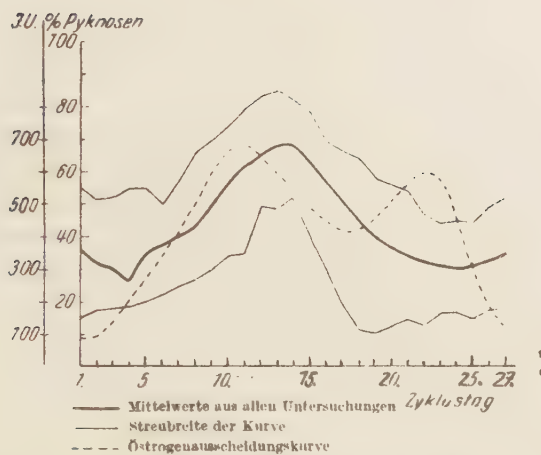


Abb. I: Standard-Pyknogramm nach Roth. 104 Zyklusbeobachtungen bei 28-tägigem Zyklus

3. Karyopyknose-Index

MALSCH und SCHMITT haben durch variationsstatistische Berechnungen von Kernmessungen (30.000 Kerne) die Kerngröße als zuverlässiges Kriterium der funktionellen Cytodiagnostik nachgewiesen (1952).

Das Phasenkontrastverfahren nach WIED - nur die pyknotischen Kerne leuchten hellrot auf - vereinfachte die Bestimmung der Kernpyknose. Damit gewann der Karyopyknose-Index an praktischer Bedeutung. SOOST (1959) wies durch Vergleich der durch Kernmessungen und der durch das Phasenkontrastmikroskop bestimmten Pyknosen die Zuverlässigkeit dieser Methode nach. PUNDEL (1950), ROTH (1952) und MORACCI (1953) haben Standardkurven der Karyopyknose-Indices bei normalem 28tägigen Cyklus angegeben. In Abbildung 1 ist das Standardpyknogramm nach ROTH wiedergegeben. Bedingt durch die individuell unterschiedliche Ansprechbarkeit des Vaginalepithels für die hormonalen Einflüsse finden sich an den einzelnen Cyklustagen erhebliche Abweichungen der Indices (RAKOFF 1969). So schwankt der Karyopyknose-Index zur Zeit der Ovulation zwischen 45 % und 85 %.

Die Karyopyknose-Indexkurven sprechen für einen normalen biphasischen Cyklus:

- a) wenn die Indices im Laufe der Follikelphase eine ansteigende Tendenz zeigen,
- b) wenn es im Ovulationsbereich zu einem Maximalwert kommt,
- c) wenn die Indices in der Gestagenphase abfallen,
- d) die Werte im Bereich der angegebenen Streubreite liegen.

Bei den gleichen Frauen haben PUNDEL (1957) und RAKOFF (1960) durch wiederholte Abstrichserien über mehrere Cyklen an den entsprechenden Cyklustagen eine individuelle Konstanz der Indices festgestellt. Die Karyopyknose-Indices wichen höchstens um 10 Prozent ab.

Der Vergleich der bei einer Patientin gefundenen Karyopyknose-Indexkurve mit dem Standardpyknogramm läßt nach GAUDEFRY eine Hypo- oder eine Hyperfollikulinie erkennen (1960). ROTH (1952), BOSCHANN (1960), ZINSER (1964) und RAKOFF (1966) betonen, daß

mit Hilfe der Karyopyknose-Indexkurven normale biphasische Cyklen, Corpus-Luteum-Insuffizienzen und anovulatorische Cyklen diagnostiziert werden können. Nach NIEBURGS wird ein Östrogenmangel besonders in der späten Follikelphase durch den fehlenden Anstieg der Karyopyknose-Indices deutlich (1960). Die alleinige Bewertung der Karyopyknose-Indices, zur Feststellung einer verminderten Östrogenaktivität, ist nach SONEK ungenügend (1960). Nach NYKLICEK liegt ein Östrogenmangel nur vor, wenn auch der Farnkrauttest negativ ist (1962). Bei der relativen Corpus-Luteum-Insuffizienz fällt der Karyopyknose-Index nach der Ovulation nur langsam ab bzw. er bleibt hoch (LUZ 1962, HAAM, v. 1962, WACHTEL 1962). ROTH spricht von einer relativen Hyperfollikulinie der 2. Cyklushälfte.

Nach PUNDEL (1962) und GAUDERFROY (1962) kann die verminderte Progesteronaktivität nicht aus dem Verhalten des Karyopyknose-Index beurteilt werden, da die typischen gestagenen Zeichen des Vaginalsemears (Fältelung der Zellränder und Haufenbildung der Zellen) durch diesen Index nicht erfaßt werden. Als häufige Ursache der hohen postovulatorischen Pyknosewerte nimmt GOMES-FERRAROTTI (1962) eine geringe Sensibilität bzw. eine höhere Schwelle des Vaginalepithels für Progesteron an. Er fordert deswegen eine routinemäßige Endometriumbiopsie, um diagnostische Aussagen über die Gelbkörperphase machen zu können.

Die Frage, ob und wann eine Ovulation stattfindet, ist für die Sterilitätsdiagnostik wichtig. SCHMITT (1950) und MUNGIA (1960) heben hervor, daß die Ovulation keinen direkten Einfluß auf das Vaginalepithel nimmt. Die Ovulation kann aufgrund der mit ihr einhergehenden Östrogenausscheidungsgipfels also nur indirekt aus den hormonabhängigen Veränderungen vermutet werden.

Nach BROWN u. Mitarb. (1958) und HAMMERSTEIN (1962) fällt die höchste Urinausscheidung der Östrogene mit der Ovulation zusammen. Da der Karyopyknose-Index mit diesem Östrogenspiegel eng korreliert, spiegelt sich dieses Verhalten im sogenannten "Ovulationsgipfel" der Pyknose-Indexkurve wieder (RAKOFF 1960, 1966; MEISELS 1960). Der enge zeitliche Zusammenhang wird von einigen Autoren angezweifelt.

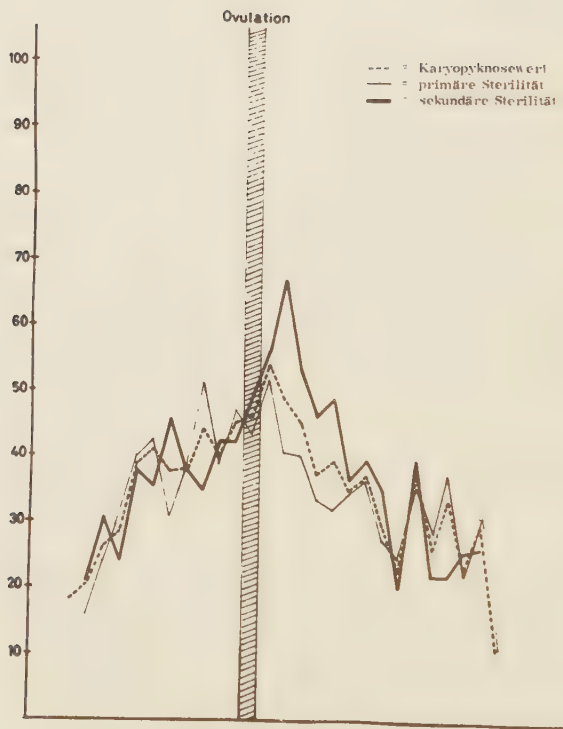


Abb. 2: Durchschnittliche Ergebnisse der Karyopyknose-Indices nach LÜBKE (95 Beobachtungen)

So sahen ROTH (1952) und LÜBKE (1968) den Karyopyknose-Indexgipfel ein bis zwei Tage nach der Ovulation. ROTH nimmt an, daß eine "gewisse Zeit" vergeht, bis das Vaginalepithel auf den östrogenen Reiz anspricht.

Übereinstimmend berichten dagegen WACHTEL (1960), BRUX, de (1960) und TERZANO u. Mitarb. (1960), daß der Karyopyknose-Index bei fortlaufender Kontrolle geeignet ist, den Ovulationstermin genau zu bestimmen. Bei Vergleich mit der Basaltemperaturkurve sah GAUDEFROY das Maximum des KaryopyknoseIndex unmittelbar vor dem Temperatursprung (1960). LÜBKE sah die höchsten Karyopyknosewerte im Cyklus nach dem Ansteigen der Temperatur (1968). RAUSCHER lehnt Indexzahlen zur Ovulationsterminierung ab (1956). Nach seiner Ansicht kann der Pyknose-Index nach der Ovulation durch die vermehrte Abschlüferung der pyknotischen Superfizialzellen noch ansteigen, obwohl der Gesamtaspekt des Vaginalsmears bereits einen abfallenden Östrogenspiegel und eine beginnende Progesteronausschüttung anzeigt. Hiermit stimmen auch die Ergebnisse von LÜBKE (1968) überein. In Abbildung 2 wird die von LÜBKE angegebene Beziehung der Ovulation zu den Karyopyknose-Maxima ersichtlich.

4. SCHMITT'sche Gradeinteilung

Die Cytodiagnostik nach SCHMITT (1953) beruht auf den gleichen physiologischen Grundlagen wie der Karyopyknose-Index. Jedoch werden alle im Vaginalsmear vorkommenden Zellen mit Hilfe einer Gradeinteilung beurteilt. So entspricht Grad 1 den Parabasalzellen, Grad 2 den kleinen Intermediärzellen und Grad 3 den großen Intermediärzellen und Grad 4 den Superfizialzellen. Bei Vorliegen mehrerer Zellarten können Zwischengrade gebildet werden.

SCHMITT betont, daß seine Methodik bei guter Einarbeitung des Untersuchers für die ovarielle Funktionsdiagnostik verwendbar ist. Als Vorteil sieht er an, daß auch andere qualitative Merkmale der Östrogen- und Progesteronwirkung im Vaginalsmear berücksichtigt werden. Darum ist für die Einordnung zu einem bestimmten Grad nicht nur das Verhältnis der Zellen zueinander, sondern der Gesamteindruck des Vaginalsmears entscheidend. So finden sich zur Zeit der maximalen östrogenen Stimulation bei normalem Zyklus, also während der Ovulation, folgende morphologischen Kennzeichen:

1. Tendenz zur isolierten Lagerung und flachen Ausbreitung der Zellen;
2. Azidophilie der Zellen;
3. Leukopenie;
4. sauberer Untergrund.

Nur wenn diese Kriterien erfüllt sind, erfolgt die Zuordnung zu Grad 3/4 bzw. 4/3, - Ausdruck der maximalen östrogenen Stimulation - der dem "cornified type" nach PAPANICOLAOU entspricht. Für die Ovulationsterminierung betonen GOLDHAR u. Mitarb. (1952) und GARDNER u. Mitarb. (1955) die Wichtigkeit der oben angeführten Kennzeichen, da der Karyopyknose-Index am Ovulationstermin zu großen Schwankungen unterliegt. STOLL und LEDERMAIR halten die statistische Erfassung einzelner Zellformen von untergeordneter Bedeutung gegenüber dem allgemeinen Aspekt des Zellbildes (1958).

Die gestagenen Veränderungen des Zellbildes kommen in der SCHMITT'schen Gradeinteilung ebenfalls zum Ausdruck. Trotz einer hohen Anzahl oberflächlicher Zellen mit pyknotischen Kernen (Grad $3/4$ bzw. $4/3$) erfolgt die Zuordnung nur zu Grad 3, wenn die bereits angeführten charakteristischen Zeichen der Progesteronwirkung (Haufenbildung, Zelleinrollung) vorhanden sind.

Als Nachteil wird von PUNDEL angesehen, daß aus der Gradeinteilung nicht hervorgeht, ob ein Smear der Follikel- oder Gestagenphase zugehört.

5. Basaltemperatur

VAN DE VELDE beobachtete erstmals den biphasischen Verlauf der Basaltemperatur (1905). Untersuchungen von ELERT bestätigten, daß die hypertherme Phase der Basaltemperatur durch den thermogenetischen Effekt des Progesteron bedingt ist (1951). Die diagnostischen Möglichkeiten der Basaltemperaturkurve sind von OBER (1957) und TIETZE (1948, 1962) ausführlich beschrieben.

Nach DÖRING kann eine relative Corpus-luteum-Insuffizienz durch den treppenförmigen Anstieg oder verkürzten Verlauf der Basaltemperatur erkannt werden (1967). Die verkürzte hypertherme Phase, die bei 15 bis 20 % aller Sterilitätspatientinnen nach PALMER (1953), RAUSCHER und LEEB (1959) nachweisbar ist, gilt als Sterilitätsursache. DÖRING sieht die Basaltemperaturkurve als ausreichendes Kriterium der Corpus-luteum-Insuffizienz an. Von LÜBKE wird die alleinige Verwendung der Basaltemperatur zur Diagnose eines Gestagenmangels abgelehnt.

KNAUS (1929) und OGINO (1930) haben als erste den Wert der Basaltemperatur für die Ovulationsterminierung herausgestellt. BUXTON und ENGLE haben bei 18 Frauen die Basaltemperaturkurve mit dem Zustand des Endometriums und des Ovars verglichen, (1950). Sie fanden, daß die Ovulation 0 bis 4 Tage vor dem Temperatursprung liegen kann.

Damit macht die Ovulationsterminierung aus dem Basaltemperaturverhalten erhebliche Schwierigkeiten. RAUSCHER (1956) und COHEN (1966) sehen in der Basaltemperaturkurve keine wertvolle Richtlinie, um den Ovulationstermin festzulegen. Jedoch betrachtet RAUSCHER die Basaltemperatur als gutes Hilfsmittel, den durch die Simultanuntersuchung von Cervixschleim und Vaginalsmear festgelegten Follikelsprung durch die hypertherme Phase zu bestätigen.

6. Cervikalcyklus

Die Veränderungen des cervikalen Schleimes wurden erstmals von POUCHET (1847) und SIMS (1868) beschrieben. SÉGUY und VIMEUX stellten den Zusammenhang zwischen gesteigerter Schleimproduktion der cervikalen Drüsen und der erhöhten Follikelhormonausscheidung im Harn heraus (1933). Durch Inspektion der Ovarien bei Laparotomien bewiesen sie die enge Korrelation des sogenannten Cervikalcyklus mit der Ovulation. Spätere Untersucher bestätigten diese Ergebnisse (POMMERENKE u. Mitarb. 1946, 1947; SHETTLES 1952; COHEN 1952; NIENDORF 1951).

Im klinischen Gebrauch hat sich die Bestimmung der Spinnbarkeit bewährt (COHEN 1952). BURGER und NEUHAUS (1957) sowie KÜHNELT (1956) sehen in der Spinnbarkeit eine gute Hilfe, die von RAUSCHER beschriebene präovulatorische Phase zu erfassen. Nach LÜBKE ist die Spinnbarkeit im Vergleich mit allen anderen erfaßbaren peripheren Kriterien der zuverlässigste Indikator der ovariellen Funktion.

PAPANICOLAOU hat die Kristallisation des Cervikalsekretes in Abhängigkeit von Östrogenspiegel beschrieben. GRÜNBERGER und HOLKUP stellten den Höhepunkt bestimmter Kristallisationsbilder im Bereich der Ovulation fest. Die Autoren konnten bei Frauen, die sich in der Menopause befanden, durch Östrogenzufuhr die Hormonabhängigkeit beweisen (1952).

Daneben stellten sie eine hemmende Wirkung des Progesteron auf die Kristallisation fest. PUDEH und WOLF (1953) verneinen den hormonalen Einfluß. Sie fanden das Farnkrautphänomen in allen Zyklusphasen. RAUSCHER gibt an, daß der "Funktionsgipfel" (Höhepunkt der östrogenen Reaktion der Cervix) bei 68 Zyklusbeobachtungen in 48 Fällen mit dem Maximum der östrogenbedingten Veränderungen des Vaginalsmears zusammenfiel. MOGGIAN sah in 62 % ein gleichzeitiges Maximum von Spinnbarkeit und Karyopyknose-Index (1960). Er betonte ebenso wie RAUSCHER die Wichtigkeit der Simultanuntersuchung von Vaginalsmear und Cervixschleim für die Zyklusbeobachtung. LÜBKE sah keinen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Vaginalsmear und den cervikalen Faktoren.

7. Endometrium

Die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Ovarialfunktion und Endometrium sind seit den Untersuchungen von HITSCHMANN und ADLER (1907), MEYER (1913) und SCHRÖDER (1914) bekannt. Die prämenstruelle Endometriumbiopsie zeigt die Mucosatransformation (TIETZE 1952). Damit bestätigt sich im betreffenden Cyklus eine Gelbkörperphase. Im Schrifttum liegen zahlreiche Arbeiten vor, die den Wert der Cytologie für die Diagnostik der Ovarialfunktion mit der histologischen Untersuchung des Endometriums vergleichen. So berichtet LUZ über Fälle mit einer relativen Hyperfollikulinie der Progesteronphase (hoher Karyopyknose-Index), obwohl das Endometrium eine normale Entwicklung zeigte (1962). LÜBKE und STAFFELDT sahen bei 4 von 10 Cyklen mit monophasischem Verlauf der Basaltemperaturkurve eine sekretorische Umwandlung des Endometriums (1967).

III. Fragestellung

Hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft über die ovarielle Funktion befriedigten die Ergebnisse der Karyopyknose-Indices (LÜBKE 1968) nicht. Deshalb soll bei sterilen Patientinnen, die während der Zyklusbeobachtung oder später schwanger geworden sind, ein Vergleich des Karyopyknose-Index mit der SCHMITT'schen Gradeinteilung angestellt werden. Besonders bei Frauen, die während der Beobachtung konzipierten, kann die Zuverlässigkeit, oder anders ausgedrückt, die Fehlerbreite einer Methode abgeschätzt werden. Durch wiederholte Untersuchungen der gleichen Patientin ergab sich die Möglichkeit, die diagnostische Bedeutung einer Einzelbeobachtung zu beurteilen. Der Vergleich mit den anderen hormonabhängigen Veränderungen des mensuellen Zyklus beleuchtet den Wert der Hormoncytologie für die Sterilitätsdiagnostik. Aus der Vielzahl der sich ergebenden Fragen haben wir uns auf die für die praktische Sterilitätsdiagnostik wichtige beschränkt:

Läßt der Karyopyknose-Index nach ROTH oder die Methode nach SCHMITT eine zuverlässige diagnostische Aussage über die ovarielle Funktion zu?

IV. Untersuchungsgut

In den Jahren 1963 bis 1967 suchten 679 Ehepaare die "Sprechstunde für kinderlose Ehepaare" der Frauenklinik der Freien Universität Berlin aus. Bei 149 Frauen wurde unmittelbar oder später eine Schwangerschaft festgestellt. Von 87 Patientinnen lagen vollständige Untersuchungen vor. Insgesamt handelt es sich um 109 Cyklusbeobachtungen. 48 Frauen waren primär steril und 39 sekundär steril verheiratet. Zur Beantwortung unserer Fragestellung haben wir das Untersuchungsgut in Gruppen eingeteilt:

- | | |
|----------|--|
| Gruppe 1 | : 67 Frauen, die zu einem späteren Zeitpunkt gravide wurden. 67 Cyklusbeobachtungen. |
| Gruppe 2 | : 17 Frauen, die während der Cyklusbeobachtung gravide wurden. 17 Cyklusbeobachtungen. |
| Gruppe 3 | : 3 Frauen mit wiederholten Cyklusbeobachtungen, die in dem letzten Cyklus konzipierten. 25 Cyklusbeobachtungen. |

V. Methodik

Der Arbeit liegen die poliklinischen Unterlagen und vaginalen Abstrichserien der einzelnen Patientinnen zugrunde.

1. Methodische Vorbemerkungen

Um die Methodik der Bestimmung des Karyopyknose-Index und der SCHMITT'schen Grade zu erlernen, wertete der Untersucher vor Beginn der Untersuchungsserie Vaginalsmear von 50 Patientinnen aus und verglich die Ergebnisse mit denen eines weiteren Untersuchers. Alle der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Abstrichbeurteilungen erfolgten durch den Verfasser, um den subjektiven Fehler möglichst klein zu halten. Während der Auswertung der Abstrichserien waren dem Untersucher anamnestische Angaben, die Basaltemperaturkurve, die Ergebnisse des Cervikalzyklus und der Endometriumbiopsie sowie der Zyklustag des betreffenden Abstriches nicht bekannt.

2. Technik der Abstrichanfertigung

Bezüglich der genauen Technik der Anfertigung und Bearbeitung des Vaginalsmears sei auf die einschlägigen Lehrbücher verwiesen (BOSCHANN 1960, SMOLKA und SOOST 1965, STOLL und Mitarb. 1968).

Folgende Vorbemerkungen scheinen wichtig:

Verwertbare Ergebnisse lassen sich bei der funktionellen Cyto-diagnostik nur erzielen, wenn in der Vagina physiologische Verhältnisse vorliegen (ROTH 1950). Vor Beginn einer Abstrichserie wurde daher durch einen Vaginal- und Cervikalabstrich eine bakterielle Entzündung sowie eine Trichomonaden- oder Soorinfektion ausgeschlossen. Ergab sich eine Infektion, so wurde vor Beginn der Zyklusbeobachtung entsprechend behandelt. Die Entnahme erfolgt mit einem Holzspatel aus dem seitlichen Scheidengewölbe. Die so gewonnenen Zellen wurden gleichmäßig auf einem entfetteten Objektträger ausgestrichen, der sofort in ein aus gleichen Teilen von 95%igem Alkohol und Äther bestehendes Gemisch fixiert wurde. Die Färbung erfolgte nach den Angaben PAPANICOLAOU's.

3. Karyopyknose-Index

Nach Übereinkunft der Cytologen soll die Kernpyknose im PAPANICOLAOU gefärbten Präparat durch das Phasenkontrastverfahren nach WIED bestimmt werden, da sie das Hauptunterscheidungsmerkmal von Superfizialzellen zu den Intermediärzellen ist (Acta Cytologica, Vol. II, 1958). Durch diese scharfe Definition fallen Ausdrücke wie komplette und inkomplette Pyknose (STOLL u. Mitarb. 1960) und präpyknotische und pyknotische Zellkerne weg, da sie subjektiv beurteilt werden.

Nur die pyknotischen Zellen leuchten hellrot auf. Entsprechend diesen Angaben wurden die Abstriche ausgewertet.

Es wurden je Abstrich in mindestens 4 Gesichtsfeldern 300 Zellen ausgezählt. Der Karyopyknose-Index ergab sich aus dem prozentualen Anteil von Zellen mit hellrot aufleuchtendem Kern. Die sich aus mehreren Bestimmungen ergebenden Karyopyknose-Indexkurven wurden mit dem Standardpyknogramm von ROTH verglichen. Der präovulatorische Anstieg war normal, wenn die Werte im Normbereich lagen und aus der Kurve eine ansteigende Tendenz zu ersehen war. Außerdem mußte im Ovulationsbereich ein Maximum vorliegen, dessen Streubreite 45 % bis 85 % betragen durfte. In der 2. Cyklushälfte war ein starker Abfall der Indices normal.

4. SCHMITT'sche Gradeinteilung

Die Gradeinteilung wurde entsprechend den von SCHMITT gemachten Angaben angewandt (1953). Die Proliferation des Vaginalepithels wurde durch 4 Grade wiedergegeben (siehe Schema). Liegen zwei Zellarten vor, so wurden Zwischengrade gebildet.

Schema der Gradeinteilung nach SCHMITT

Grad	Zellform
4	Superfizialzellen
4/3	überwiegend Superfizialzellen, vereinzelt große Intermediärzellen
3/4	überwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt Superfizialzellen
3	große Intermediärzellen
3/2	überwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen
2/3	überwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt große Intermediärzellen
2	kleine Intermediärzellen
2/1	vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt kleine Parabasalzellen
1/2	vorwiegend Parabasalzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen
1	Parabasalzellen

(Die Nomenklatur der Zellarten ist modifiziert und entspricht den Vorschlägen eines Internationalen Cytologischen Symposium, Acta Cytologica Vol. II, Nr. 1, 1958).

Die zusätzlichen Kriterien einer maximalen Östrogenwirkung (Tendenz zur insolierten Lagerung, Azidophilie der Zellen, Leukopenie und sauberer Untergrund) fanden bei der Zuordnung besondere Berücksichtigung. SCHMITT betont, daß nur bei Vorliegen dieser Zeichen die Einordnung zu Grad 3/4 bzw. 4/3 erfolgen darf. Ebenso wurden die typischen Zeichen der Progesteronwirkung (Massenabschilferung, Haufenbildung und Einrollen der Zellen) berücksichtigt. Nach SCHMITT erfolgt dann trotz östrogenen Stimulation des Vaginalepithels nur die Gradeinteilung 3. Bei der Bewertung der zu- und abnehmenden Proliferation wurde bei der SCHMITT'schen Gradeinteilung entsprechend den Literaturangaben von folgenden Normalwerten ausgegangen:

<u>Cyklusphase</u>	SCHMITT'scher Grad
Frühe Follikelphase	2 bis 3
Späte Follikelphase	3 bis 3/4
Ovulationsbereich	3/4 bis 4
Frühe Gestagenphase	3
Späte Gestagenphase	2/3 bis 3

Die gesamte Untersuchungsserie wurde zweimal ausgewertet. Ergaben sich Differenzen, so wurde der betreffende Abstrich erneut beurteilt und der Grad endgültig festgelegt. Dadurch konnten persönliche Bewertungsusancen vermindert werden.

5. Basaltemperatur

Während der Zyklusbeobachtung führten die Patientinnen eine Basaltemperaturkurve. Über die Messung der Basaltemperaturkurve wurden die Frauen entsprechend belehrt. Sie sollten täglich unmittelbar vor dem Aufstehen nach mindestens 6stündigem Schlaf mit dem bereitgelegten Thermometer die rektale Temperatur messen.

6. Spinnbarkeit des Cervikalsekretes

Die Bestimmung der Spinnbarkeit erfolgte nach den Angaben PALMER's (1952). Mit der Kornzange wurde der Cervikalschleim aus dem Cervikalkanal entnommen. Die Zange wurde anschließend gespreizt, bis der so entstehende Faden abriß. Die Länge der Ausziehbarkeit wurde in Zentimetern geschätzt.

7. Farnkrauttest

Etwas Cervikalschleim wurde auf einem trockenen Objektträger ausgestrichen. Nachdem der Schleim eingetrocknet war, wurde der Grad der Kristallisation bestimmt:

Keine Kristallisation	Ø
Grobe Kristallisation	+
Kräftige Kristallisation	++
Zarte Kristallisation	+++

3. Endometriumbiopsie

Die Endometriumbiopsie wurde praemenstruell routinemäßig als Strichcurette in Lokalanästhesie durchgeführt.

Die histologischen Diagnosen wurden ohne Kontrolle in die Arbeit übernommen.

9. Zusammenfassung

Die Untersuchungen wurden in einem Schema für jede Zyklusbeobachtung zusammengefaßt. Diese grafische Darstellung vermittelt einen synoptischen Überblick über das zyklische Geschehen (siehe die dargestellten Zyklusbeobachtungen der Ergebnisse).

VI. Die hormoncytologischen Ergebnisse und deren Korrelationen

Vorbemerkung :

In der Praxis wird häufig die Basaltemperatur zur Diagnostik der ovariellen Funktion und des Ovulationstermines bevorzugt. Deshalb wurde auch in dieser Arbeit die Basaltemperatur als Richtlinie in den Vordergrund gestellt. Bezugspunkt für die vergleichenden Untersuchungen war der durch die Basaltemperaturkurve festgelegte Ovulationstermin, wobei eine Streubreite von ± 2 Tagen berücksichtigt wurde. Bei zusätzlicher Verwendung der cervikalen Faktoren zur Ovulationsterminierung wurde hierauf in den Ergebnissen besonders hingewiesen.

Nach dem Verhalten der Basaltemperaturkurve wurden die Gruppen 1 und 2 des Untersuchungsgutes folgendermaßen eingeteilt:

1. normaler biphasischer Zyklus	52 Zyklen
(BTK : biphasischer Verlauf mit steilem lutealem Anstieg)	
2. gestörter biphasischer Zyklus	22 Zyklen
(BTK : biphasischer Verlauf mit treppenförmigen lutealem Anstieg bzw. verkürzter hyper- thermer Phase)	
3. monophasischer Zyklus	10 Zyklen
(BTK : keine hypertherme Phase)	
Anzahl	84 Zyklen

Bei Gruppe 3 des Untersuchungsgutes wurden die bereits erwähnten Kriterien der Basaltemperatur gleichermaßen zugrunde gelegt. Da diese Beobachtungen unter besonderen Gesichtspunkten ausgewertet wurden, erfolgt deren Darstellung gesondert in Punkt 4 der Ergebnisse.

1. Normaler biphasischer Zyklus

In den Untersuchungsgruppen 1 und 2 wurde in den biphasischen Zyklen mit steilen lutealem Anstieg der Basaltemperatur (52 Zyklen) mit beiden hormoncytologischen Methoden geprüft:

- Follikelphase: Die zunehmende Proliferation des Vaginal-epithels bis zum Maximum im Ovulationsbereich
- Corpus Luteum-Phase : die abnehmende Proliferation nach dem Ovulationsgipfel.

Angewandte Methodik	Follikelphase		Gestagenphase		Unter- suchte Cyklen
	Anstieg	kein Anstieg	Abfall	kein Abfall	
KPI	35 (67 %)	17 (33%)	40 (77 %)	12 (23%)	52
Schm.	43 (82 %)	9 (18%)	43 (82 %)	9 (18%)	52

Tab. 1: Die hormoncytologischen Ergebnisse im biphasischen Zyklus mit steilem lutealen Basaltemperaturanstieg.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für beide Methoden der Untersuchungsgruppen 1 und 2 dargestellt. Von 84 Zyklusbeobachtungen fand sich in 52 ein klassischer Temperaturanstieg.

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich wird, fehlt bei 17 Zyklen ein präovulatorischer Anstieg der Karyopyknose-Indices. In acht Zyklusbeobachtungen fanden sich hypofollikuline Werte (unter 20 %). Bei weiteren vier Zyklen schwankten die Indices zwischen 20 % und 30 %. Ein eindeutiges Maximum war nicht festzustellen. Die verbleibenden fünf Zyklen wiesen zwar ein Maximum auf, jedoch betrugen die Werte nur 35 %, 25 %, 32 %, 35 % und 36 %. Damit war nach der Standardkurve die Proliferation in der späten Follikelphase ungenügend. In der 2. Zyklushälfte war bei diesen 5 Zyklen ein Abfall der Karyopyknose-Indexwerte festzustellen. Unter Vernachlässigung des nach der Standardkurve quantitativ ungenügenden Anstiegs (Zuordnung in Tab. 1: kein Anstieg in der Follikelphase) ist also ein biphasisches Geschehen zu vermuten.

Nach SCHMITT war in 9 Cyklen die Proliferation im Ovulationsbereich nicht maximal. Folgende Werte wurden erhoben: 2 Cyklen Grad $2/3$, 3 Cyklen Grad $3/2$ und 4 Cyklen Grad 3. Unterschiedlich wurde die Proliferation in 8 Cyklen beurteilt. Trotz niedriger Karyopyknose-Indices zeigte die SCHMITT'sche Methode mit Grad $3/4$ bzw. $4/3$ in der späten Proliferationsphase eine maximale östrogene Stimulation des Vaginalepithels an.

Bei weiterer Unterteilung dieser 8 Cyklen stellte sich in 3 Fällen die Karyopyknose-Indexkurve uncharakteristisch dar, während nach SCHMITT ein eindeutig biphasischer Zyklus vorlag. Die 5 restlichen Fälle die nach dem Karyopyknose-Index ohne Berücksichtigung einer quantitativen Aussage einen biphasischen Zyklus nur vermuten ließen, wie bereits erwähnt, waren nach SCHMITT normale biphasische Cyklen.

1 a) Eindeutig normale ovarielle Funktion :

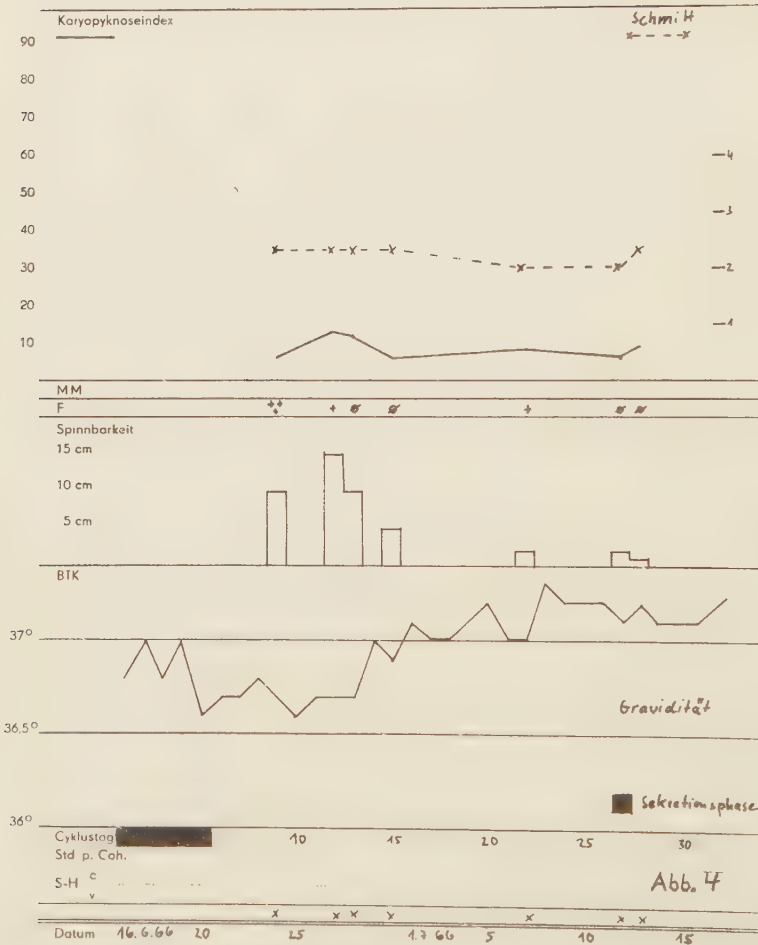
In Tabelle 2 sind die hormoncytologischen Ergebnisse der Cyklen gesondert aufgeführt, in denen während der Zyklusbeobachtung eine Konzeption erfolgte.

Angewandte Methodik	Follikelphase		Gestagenphase		Unter- suchte Cyklen
	Anstieg	kein Anstieg	Abfall	kein Abfall	
KPT	9	4	9	4	13
SCHMITT	10	3	10	3	13

Tab. 2 : Die hormoncytologischen Ergebnisse bei durch Gravidität nachgewiesener normaler ovarieller Funktion. Basaltemperaturanstieg : steil.

Name K.W. 25 Jahre sekundäre Sterilität

KW 66/66



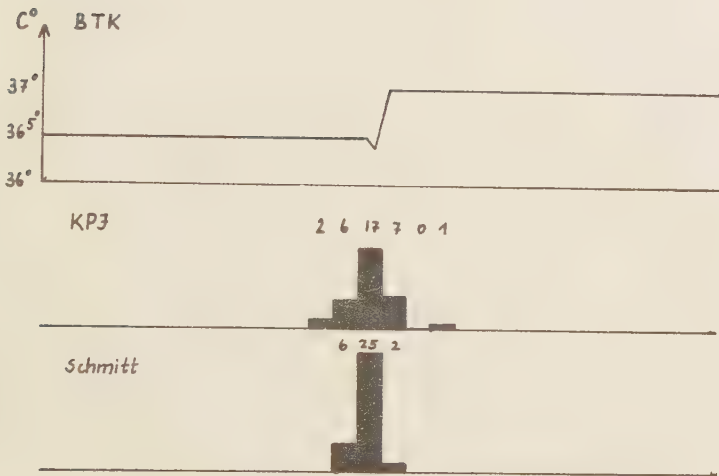


Abb.5 :Die Häufigkeit der Maxima nach Roth und Schmitt bezogen auf den prälutealen Tiefpunkt der Basaltemperaturkurve

Beispielhaft für den normalen präovulatorischen Abfall ist der Cyklus KW 168/67 (Abb. 3).

Der inaktive Verlauf der Karyopyknose-Indices und der SCHMITT'schen Grade wird in Cyklus KW 66/66 deutlich (Abb. 4). Die Basaltemperaturkurve verläuft biphasisch; die cervikalen Faktoren weisen in der präovulatorischen Phase eine ausreichende östrogene Stimulation auf. Im Gegensatz dazu finden sich sehr niedrige Karyopyknose-Indices sowie eine geringe Proliferation nach den SCHMITT'schen Graden. Ein ausreichender östrogenen Reiz wird in der späten Follikelphase am Vaginalepithel nicht deutlich. Die Patientin wurde unmittelbar während des beobachteten Cyklus schwanger.

1 b) Ovulationsgipfel und Basaltemperaturanstieg

In 33 Cyklen von insgesamt 52 Cyklusbeobachtungen mit lutealem Basaltemperaturanstieg war durch tägliche Untersuchungen das Maximum sowohl des Karyopyknose-Index als auch des SCHMITT'schen Grades eindeutig festzulegen. In Abbildung 5 ist die Verteilung der beiden Maxima in Relation zur Basaltemperaturkurve gesetzt. Dabei wurde für jede Beobachtung der Tag des Maximums zum prälutealen Tiefpunkt der analogen Basaltemperaturkurve festgehalten. Zur übersichtlicheren Darstellung ist in Abbildung 5 die zeitliche Verteilung im Ovulationsbereich auf eine exemplarische Temperaturkurve bezogen.

Wie ersichtlich fiel das Maximum des Karyopyknose-Indexes in 17 von 33 Cyklen auf den Tag des prälutealen Tiefpunktes der Basaltemperatur; das Maximum der SCHMITT'schen Grade in 25 von 33 Cyklen. Es zeigte sich, daß die Karyopyknose-Maxima häufiger um diesen Termin streuten. Bei 5 Cyklen stiegen die Karyopyknose-Indices nach dem Temperaturtief noch an, obwohl nach SCHMITT bereits eine abnehmende Proliferation des Vaginalepithels angezeigt wurde.

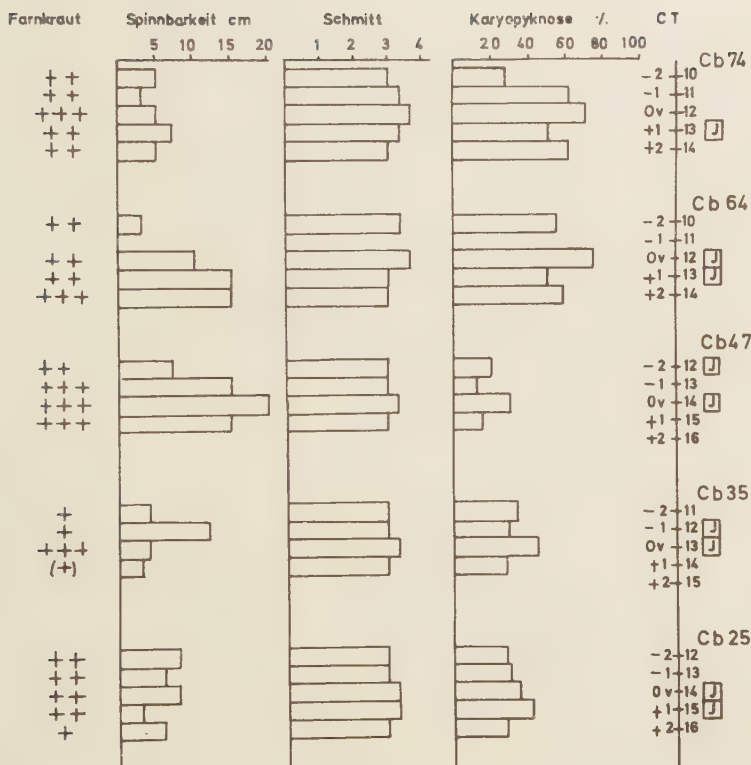


Abb.6 : Darstellung der hormoncytologischen Veränderungen im Ovulationsbereich bei eindeutig nachgewiesener normaler ovarieller Funktion .

1 c) Quantitatives Verhalten im Ovulationsbereich

Bei 5 Cyklen der Untersuchungsgruppe 2, bei denen unmittelbar eine Schwangerschaft im beobachteten Zyklus eintrat, war durch Inseminationen der Ovulationszeitpunkt weitgehend eingeengt. Außerdem war bekannt, daß die betreffenden Ehepaare an den anderen Tagen Karenz übten. Zudem ist durch die Konzeption eine Ovulation gesichert.

In Abbildung 6 sind bezogen auf den anzunehmenden Ovulationstermin (bestimmt durch die Basaltemperatur) die vaginalen und zusätzlich die cervikalen Veränderungen für einen Zeitraum von 5 Tagen dargestellt. Die Inseminationstage (I) sind gesondert gekennzeichnet.

Wie ersichtlich schwankt der Karyopyknose-Index zwischen 30 % und 75 % am Ovulationstag. Nach SCHMITT findet sich in 3 Cyklen Grad $3/4$ und in 2 Beobachtungen Grad $4/3$.

2. Gestörter biphasischer Zyklus

(sogenannte Corpus-luteum-Insuffizienz)

Der verzögerte bzw. treppenförmige Anstieg der Basaltemperatur gilt als klinisches Zeichen einer relativen Corpus-luteum-Insuffizienz (DÖRING). In den Untersuchungsgruppen 1 und 2 zeigten 22 Zyklusbeobachtungen ein solches Verhalten der Basaltemperatur. Der Ovulationstermin ist bei diesem Basaltemperaturkurvenverlauf im allgemeinen schlecht zu terminieren. Deswegen wurden die cervikalen Veränderungen (Spinnbarkeit und Farnkrautphänomen) herangezogen, um den vermutlichen Ovulationstermin besser festzulegen.

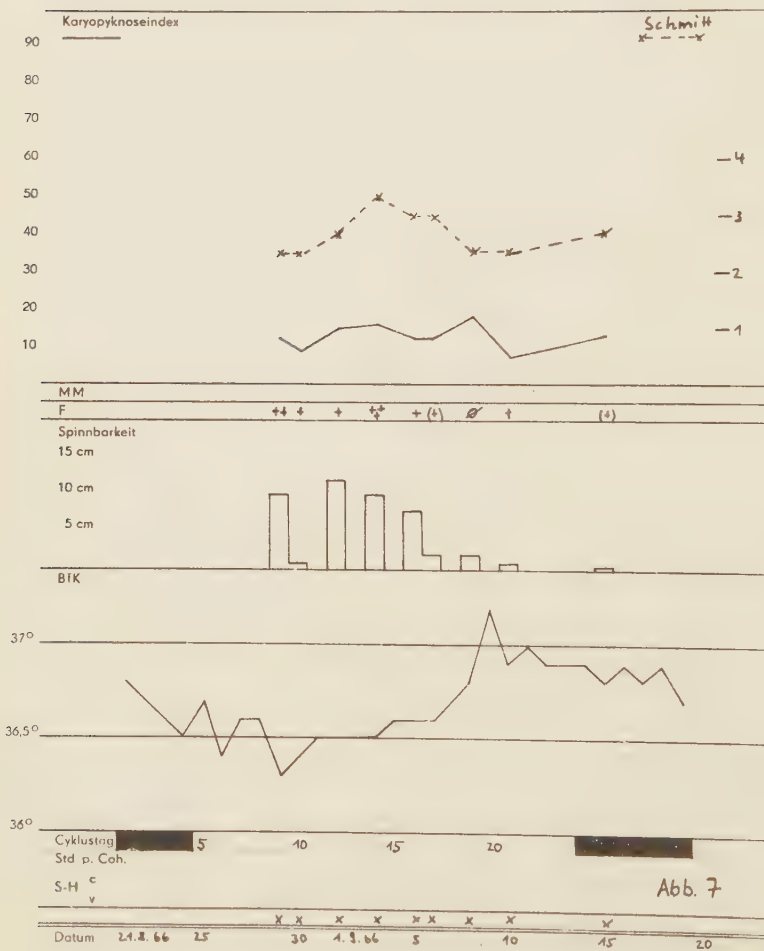
In Tabelle 3 sind die hormoncytologischen Ergebnisse dieser 22 Zyklen mit verzögertem Basaltemperaturanstieg zusammengefaßt. 2 Zyklen sind nicht auswertbar, da nicht genügend Abstriche vorlagen.

Angewandte Methodik	Follikelphase		Gestagenphase			Unter- suchte Zyklen
	Anstieg	kein Anstieg	norma- ler Abfall	verzö- gerter Abfall	kein Abfall	
KPI	17	3	9	8	3	22 (ausgewertet: 20)
Schm.	19	1	14	5	1	22 (ausgewertet: 20)

Tab. 3: Die hormoncytologischen Ergebnisse bei verzögertem Basaltemperaturanstieg.

Name G.B. 29 Jahre primäre Sterilität

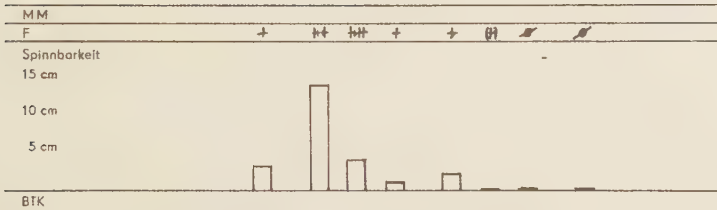
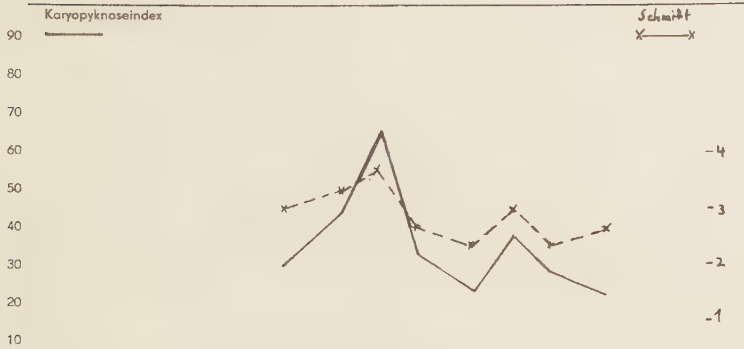
KW 117/66



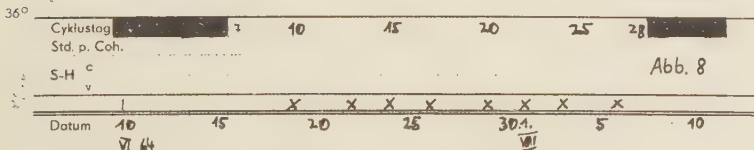
Name M. G. 307. primäre Sterilität

KW 12/64

Gyklus 28



■ Sekretionsphase



2 a) Fehlender präovulatorischer Anstieg

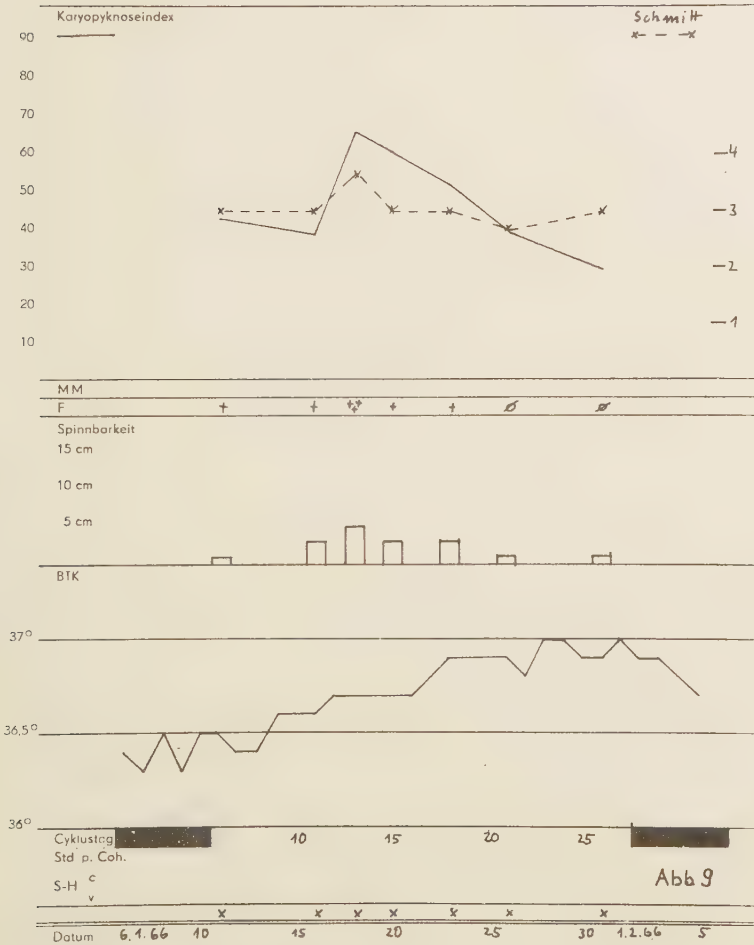
Der Zyklus KW 117/66 zeigt den inaktiven Kurvenverlauf der Karyopyknose-Indices (Abb. 7). Ein Maximum kann nicht festgestellt werden. Im Gegensatz dazu liegt nach SCHMITT im anzunehmenden Ovulationsbereich (14. Cyklustag) eine ausreichende Proliferation des Epithels vor (Grad $3/4$). Basaltemperaturkurve und Cervixverhalten (Spinnbarkeit und Farnkrauttest sprechen eindeutig für eine verzögerte Corpus-luteum-Funktion). Die Karyopyknose-Indexkurve läßt eine Beurteilung der Gelbkörperphase nicht zu, da bereits in der Follikelphase ein Anstieg der Indices nicht vorliegt. Damit kann ein normaler oder verzögerter Abfall nicht gesehen werden. Nach SCHMITT war demnach die Beurteilung besser vorzunehmen.

2 b) Normaler postovulatorischer Abfall

Beispielhaft für den normalen postovulatorischen Abfall der hormoncytologischen Werte ist die Zyklusbeobachtung KW 42/64 (Abb. 8). Die Ovulation ist nach den cervikalen Veränderungen am 13. bzw. 14. Cyklustag anzunehmen. Beide Methoden weisen nach dem Maximum am 15. Cyklustag eine stark abfallende Tendenz auf und decken sich damit. Der remittierende Verlauf der Basaltemperaturkurve mit Abfall der Werte auf $36,6$ Grad am 21. und 24. Cyklustag spiegelt sich hormoncytologisch nicht wieder.

Name G.W. 31 Jahre primäre Sterilität

KW 169/66



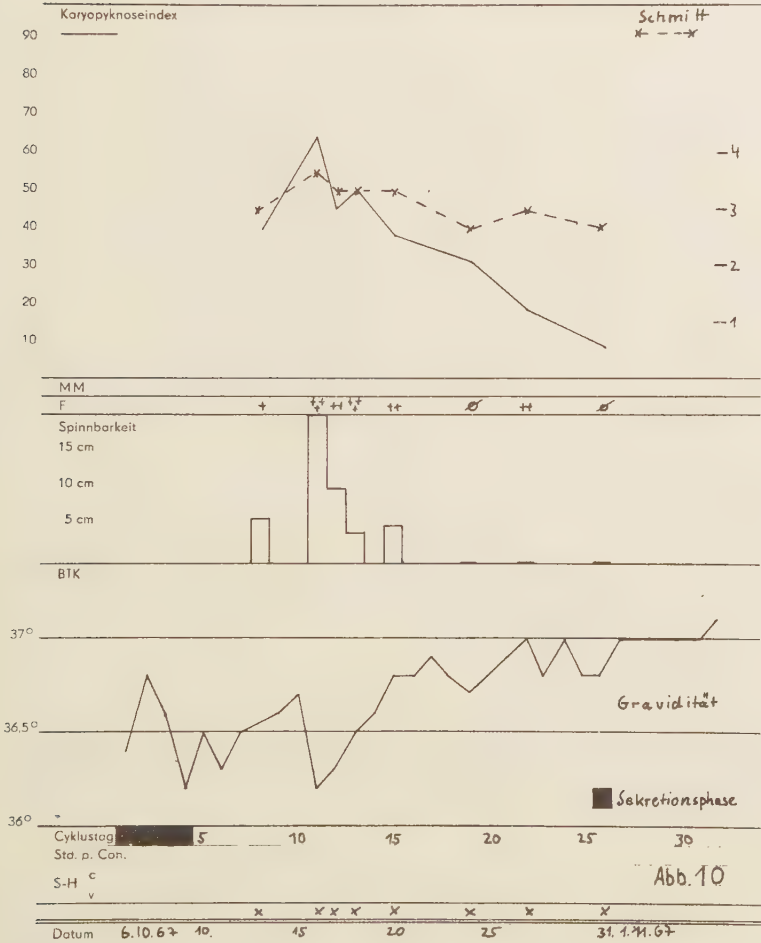
2 c) Unterschiedlicher postovulatorischer Abfall

Wie aus Tab. 3 erkenntlich, war der postovulatorische Abfall nach der SCHMITT'schen Gradeinteilung häufiger normal. Der unterschiedliche Abfall wird im Cyklus KW 169/66 deutlich (Abb. 9).

Nach dem Cervikalcyklus (Farnkrauttest und Spinnbarkeit) ist der 13. Cyklustag als Ovulationstag anzunehmen. Hierfür spricht auch das Maximum des Karyopyknose-Index mit 66 % sowie nach SCHMITT Grad 4/3. Postovulatorisch fallen die Karyopyknose-Indices nur langsam ab und decken sich damit mit dem cervikalen Cyklus. Am 21. Cyklustag findet sich noch ein Wert von 39 %. Nach SCHMITT liegt bereits am 15. Cyklustag mit Grad 3 eine deutliche Progesteronaktivität vor.

Name E.G. 37 Jahre primäre Sterilität

KW 123/67



2 d) Verzögerter postovulatorischer Abfall

Der übereinstimmende verzögerte Abfall sowohl des Karyopyknose-Index als auch der SCHMITT'schen Grade kann in der Zyklusbeobachtung KW 123/67 ersehen werden (Abb. 10).

Als Ovulationstag ist nach der Basaltemperatur und dem Cervikalzyklus der 11. Cyklustag wahrscheinlich. Entsprechend erreichen die hormoncytologischen Kurven an diesem Tag ihre Maxima. Ebenso erreicht der Cervikalzyklus am 11. Tag sein Maximum. Postovulatorisch bleibt im Vaginalsmear eine hohe Östrogene Aktivität bestehen. Der Karyopyknose-Index sinkt nur langsam ab. Nach SCHMITT liegt am 15. Cyklustag mit Grad $3/4$ noch ein rein östrogener Smear vor. Die cervikalen Faktoren (Spinnbarkeit und Farnkrauttest) decken sich mit den hormoncytologischen Ergebnissen. Ihr Abfall ist deutlich verzögert. Erwähnenswert ist in dieser Zyklusbeobachtung der Befund der prämenstruellen Endometriumbiopsie. Die Entnahme erfolgte am 26. Cyklustag, also dem 15. Tag postovulationem. Die Ausreifung des Endometriums entsprach dem 24. Cyklustag, also dem 10. Tag post ovulationem. Damit bestätigte sich die postovulatorisch bestehende ungenügende Progesteronaktivität. Während der Zyklusbeobachtung kam es zu einer Konzeption, die zu einer Schwangerschaft führte.

2 e) Eindeutig normale ovarielle Funktion

Bei den 22 Zyklusbeobachtungen mit verzögertem Basaltemperaturanstieg kam es bei 4 Patientinnen unmittelbar zu einer Schwangerschaft.

Angewandte Methodik	Follikelphase		Gestagenphase		Unter- suchte Cyklen
	präovul. Anstieg	kein Anstieg	normaler Abfall	verzög. Abfall	
KPI	4	0	2	2	4
Schmitt	4	0	3	1	4

Tab. 4 : Die hormoncytologischen Ergebnisse bei durch Gravidität nachgewiesener normaler ovarieller Funktion. Basaltemperaturanstieg: verzögert.

Die Karyopyknose-Indices fielen bei 2 Cyklen verzögert und bei 2 weiteren normal ab. (Tab. 4). Nach SCHMITT war der Abfall in einem Fall verzögert und in 3 Fällen normal.

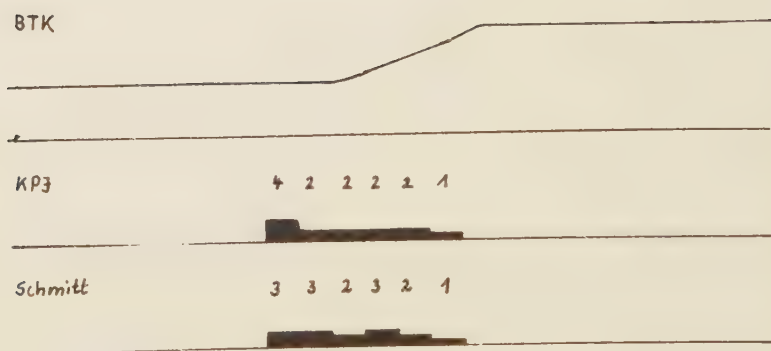


Abb. II : Verteilung der Maxima nach Roth und Schmitt bei verzögertem Basaltemperaturanstieg

Ovulationsgipfel und Basaltemperaturanstieg

In 13 Zyklusbeobachtungen mit verzögertem Basaltemperaturanstieg war für beide Methoden das Maximum durch häufige Abstriche gut festzulegen. In Abb. 11 sind diese Maxima bezogen auf den erfolgten lutealen Anstieg der Basaltemperatur dargestellt. Aus der großen Streubreite der Maxima sowohl der Maxima nach ROTH als auch nach SCHMITT wird ersichtlich, daß eine genaue Ovulationsterminierung nur schlecht möglich ist.

3. Monophasischer Zyklus

Die Basaltemperaturkurve verlief bei 10 Zyklen der Untersuchungsgruppen (Einmalige Zyklusbeobachtungen) monophasisch; es handelt um 10 von 84 Untersuchungen.

Diagnose	KPI	SCHMITT
Hyperfollikulinie	4	3
Hypo-follikulinie	5	5
Normofollikulinie	1	2
Untersuchte Zyklen	10	10

Tab. 5: Die hormoncytologischen Ergebnisse bei monophasischem Verlauf der Basaltemperatur.

Die hormoncytologischen Methoden erlauben - unter der Voraussetzung quantitativer Zusammenhänge - eine Aussage über die endogene Hormonproduktion. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 festgehalten.

3 a) Hyperfollikulinie

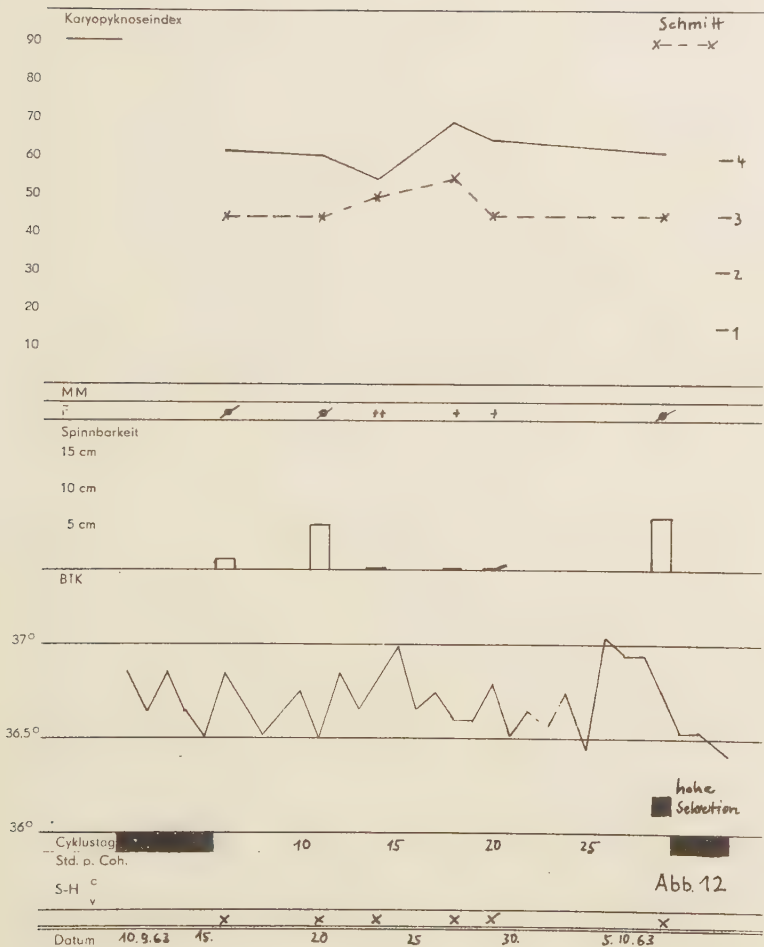
Die hohe Östrogenproduktion während des ganzen Cyklus wird bei der Karyopyknose-Indexkurve des Cyklus KW 74/63 (Abb. 12) deutlich. Im Zusammenhang mit der Basaltemperaturkurve scheinen die Karyopyknose-Indices einen anovulatorischen Cyklus zu bestätigen.

Die SCHMITT'schen Grade dagegen weisen ein angedeutetes Normalverhalten auf (Zuordnung Normofollikulinie). Nach dem Maximum am 18. Cyklustag mit Grad 4/3 liegt am 20. Cyklustag mit Grad 3 eine deutliche Abnahme der Proliferation des Vaginal-epithels vor, obwohl der Karyopyknose-Index mit 65 % nahezu unverändert hoch bleibt. Jedoch erfolgt im weiteren Verlaufe des Cyklus kein weiterer Abfall der SCHMITT'schen Grade. Damit ist nach SCHMITT ein biphasisches Geschehen nur zu vermuten. Die Endometriumbiopsie erbringt am 29. Cyklustag eine hohe Sekretion des Endometriums.

Bemerkenswert ist in ~~die~~ dieser Cyklusbeobachtung die Dyskorrelation zwischen Vaginal- und Cervikalcyklus. Die Spinnbarkeit ist am 14., 18. und 20. Cyklustag negativ, während sowohl der Karyopyknose-Index als auch die SCHMITT'schen Grade einen wahrscheinlich zunehmenden östrogenen Spiegel anzeigen. Besser korreliert mit der Hormoncytologie das positive Farnkrautphänomen. Die Cyklusbeobachtung dieser Patientin zeigt ein atypisches Verhalten der Karyopyknose-Indexkurve. Trotz der Beobachtung mehrerer Kriterien erweist sich durch die Endometriumbiopsie die Diagnose eines monophasischen Cyklus mit vermehrter Östrogenproduktion als falsch.

Name R.K. 23 Jahre

KW 74/63

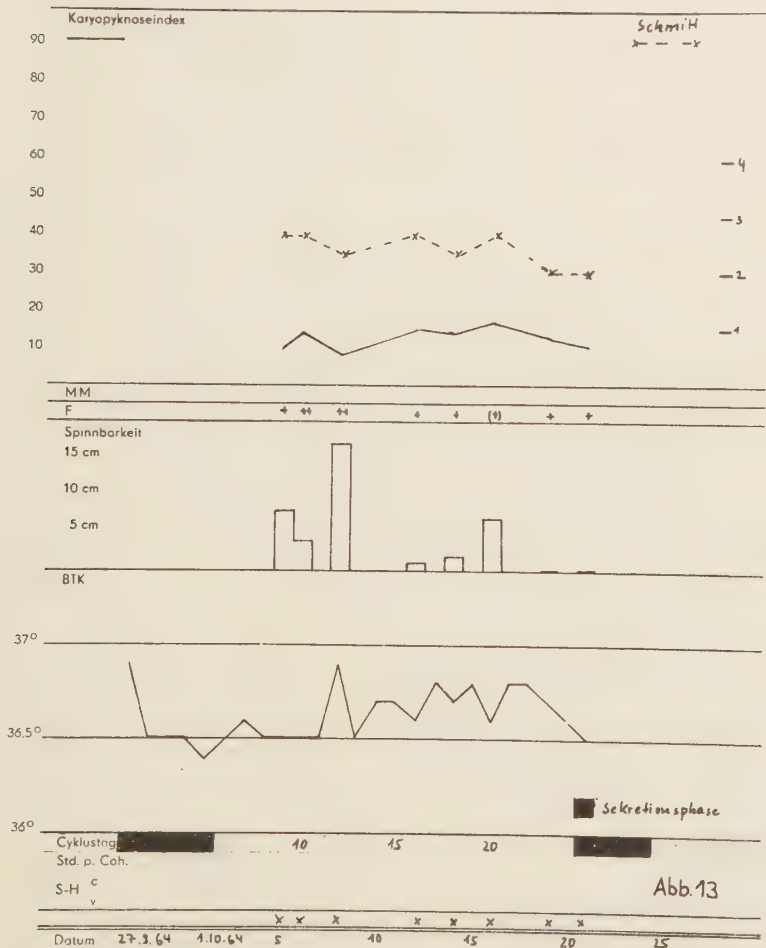


3 b) Hypofollikulinie

Der hypoöstrogene Verlauf der Karyopyknose-Indexkurve wird in der Zyklusbeobachtung KW 66/64 erkennbar (Abb. 13). Nach SCHMITT ist die Proliferation des Vaginalepithels mit Grad 2 und Grad 3/2 niedrig. Eine ansteigende Östrogenausscheidung, wie sie durch die zunehmende Spinnbarkeit anzu-nehmen ist, kommt nicht zum Ausdruck. Am 12. Cyklustag fällt das Minimum des Karyopyknose-Index (8 %) mit dem Maximum der Spinnbarkeit (17 cm) für den betreffenden Zyklus zusammen. Dem anovulatorischen Verlauf der Karyopyknose-Indexkurve und der SCHMITT'schen Grade widerspricht das Ergebnis der Endometriumbiopsie, die am 25. Cyklustag eine sekretorische Umwandlung des Endometriums nachweist. Auch die cervikalen Faktoren sprechen für einen gestagenen Einfluß. Damit ist die diagnostische Aussage einer Hypo-follikulinie und eines anovulatorischen Zyklus mit beiden hormoncytologischen Methoden falsch.

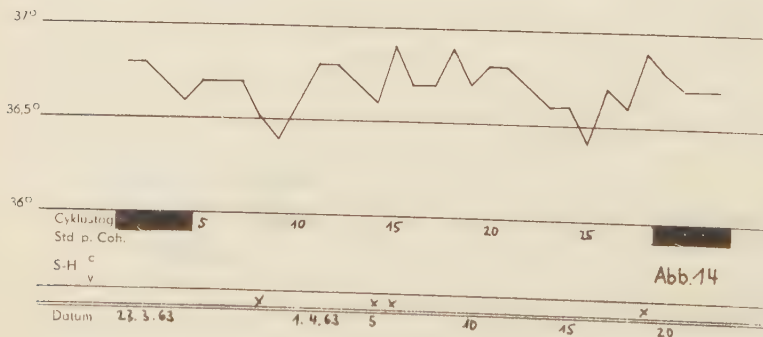
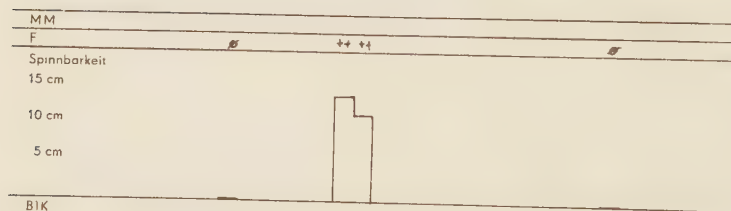
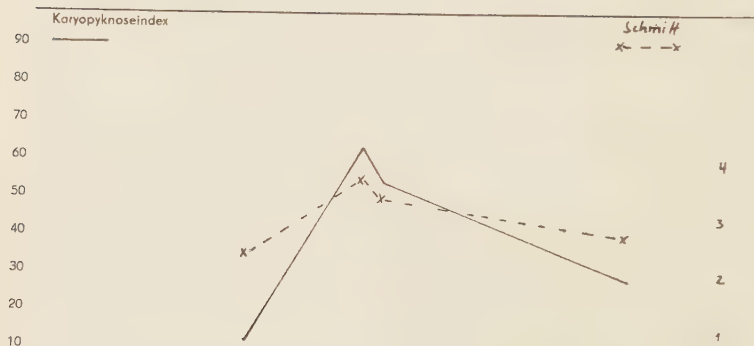
Name J.D. 31 Jahre sekundäre Sterilität

KW 66/64



Name R.M. 27 Jahre primäre Sterilität

KW 54/63



3 c) Normofollikulinie

In der Cyklusbeobachtung KW 51/63 deutet sich trotz der wenigen Abstriche ein rhythmischer Wechsel der Proliferation des Vaginalepithels an (Abb. 14).

Am 14. Cyklustag kommt mit einem Pyknose-Index von 64 % und Grad 4/3 ein Maximum zur Beobachtung. 4 Monate nach der Cyklusbeobachtung trat bei der Patientin ohne besondere Therapie eine Schwangerschaft ein. Leider fehlt bei dieser Patientin die Endometriumbiopsie.

4. Wiederholte Cyklusbeobachtung derselben Patientin

In der Untersuchungsgruppe 3 konnte bei drei Patientinnen der Ablauf der Karyopyknose-Indices und SCHMITT'schen Grade über mehrere Cyklen verfolgt werden. Es wurde geprüft, ob bei fortlaufender Kontrolle in jedem Cyklus für beide Methoden ein präovulatorischer Anstieg und postovulatorischer Abfall der Werte nachweisbar war. Bezugspunkt war der durch die Basaltemperatur und den Cervikalcyklus festgelegte Ovulationsbereich.

Angewandte Methodik	Patientin	Follikelphase		Gestagenphase		Untersuchte Cyklen
		Anstieg	kein Anstieg	Abfall	kein Abfall	
KPI	1	0	4	0	4	4
	2	7	1	7	1	9
	3	9	0	9	0	12
Selim	1	1	3	1	3	4
	2	8	0	8	0	0
	3	9	0	9	0	12

Tab. 6: Die hormoncytologischen Ergebnisse bei wiederholter Zyklusbeobachtung der gleichen Patientin.
(Bei Pat. 2 wurde 1 Zyklus, bei Pat. 3 wurden 3 Cyklen nicht ausgewertet. Erklärung im Text.)

In Tabelle 6 können die Ergebnisse ersehen werden. Bei der Patientin 2 konnte der 1 Zyklus nicht ausgewertet werden. Bei der Patientin 3 waren es 3 Cyklen. Es lagen nicht genügend Abstriche vor, um eine diagnostische Aussage zu machen.

Besonders sei auf das Ergebnis bei der Patientin 1 hinge-

wiesen. Bei 4 Cyklusbeobachtungen verliefen die Karyopyknose-Indexkurven stets inaktiv. Die Werte schwankten zwischen 7 % und 28 %. Die Karyopyknose-Indices und die SCHMITT'schen Grade am anzunehmenden Ovulationstermin sowie am Tage davor und danach können für diese Patientin aus der Tabelle 7 ersehen werden. Zum Vergleich sind die Ergebnisse der Spinnbarkeit und des Farnkrauttestes an den betreffenden Tagen mitangegeben. Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, bestand bei der Patientin in allen 4 Cyklusbeobachtungen ein atypischer Verlauf der Karyopyknose-Indices (siehe dazu auch die Pyknose-Indices in Tab. 7). Bei 3 Beobachtungen stimmte das Ergebnis nach SCHMITT damit überein, während bei 1 Cyklusbeobachtung im Ovulationsbereich ein Normalverhalten der SCHMITT'schen Grade vorlag (Cyklusbeobachtung 3 in Tab. 7). Während der 4. Cyklusbeobachtung kam es bei dieser Patientin in einer Gravidität.

Tage	- 1				Ovulation				+ 1			
Cyklusbeobachtung	KPI	Sch	Sp	F	KPI	Sch	Sp	F	KPI	Sch	Sp	F
1	7	2/3	12	+++	15	3	8	+	12	3/2	4	++
2	14	2/3	5	++	16	3/2	15	+++	21	3/2	15	+++
3	20	3/2	2	∅	25	3/4	8	+	24	3	2	+
4	22	3/2	7	+	14	3/2	4	∅	14	3	6	∅

Tab. 7: Vergleich der Karyopyknose-Indices mit den SCHMITT'schen Graden und dem Cervikalcyklus im Ovulationsbereich bei Patientin 1 der Tab. 6.

Erläuterungen der Abkürzungen

KPI : Karyopyknose-Index in Prozent

Sch : SCHMITT'scher Grad

Sp : Spinnbarkeit in Zentimetern

F : Farnkrauttest

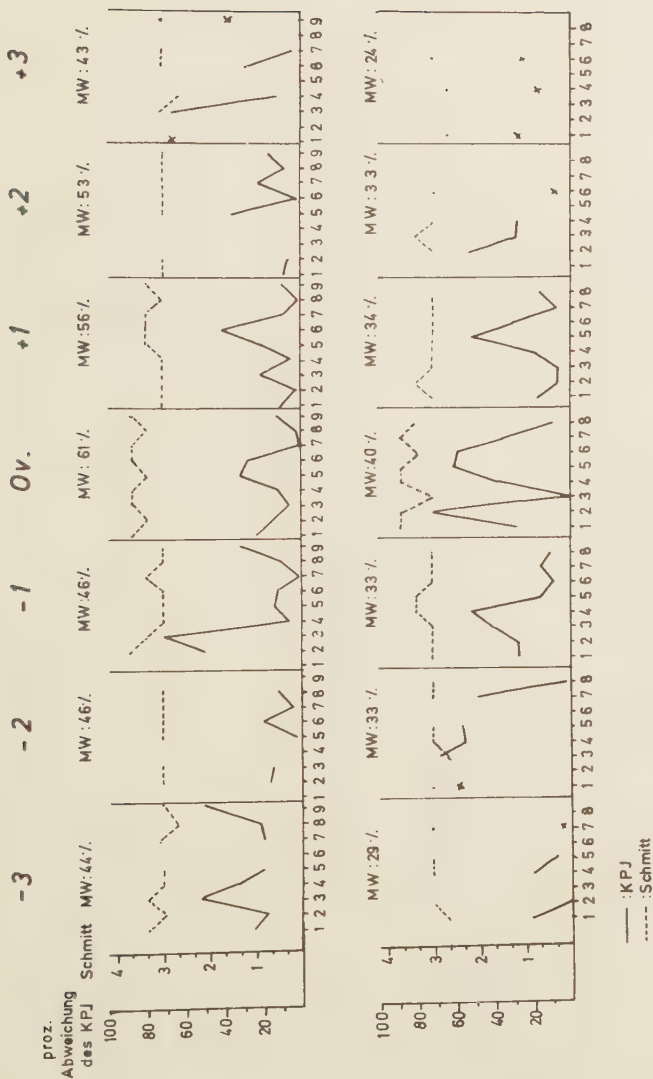


Abb. 15 : Darstellung der prozentualen Abweichung des Karyotypen-Index im Ovulationsbereich bei mehrmaliger Zyklusbeobachtung von zwei Patientinnen. Angabe der Vergleichswerte der Schmitt'schen Gradeinteilung.

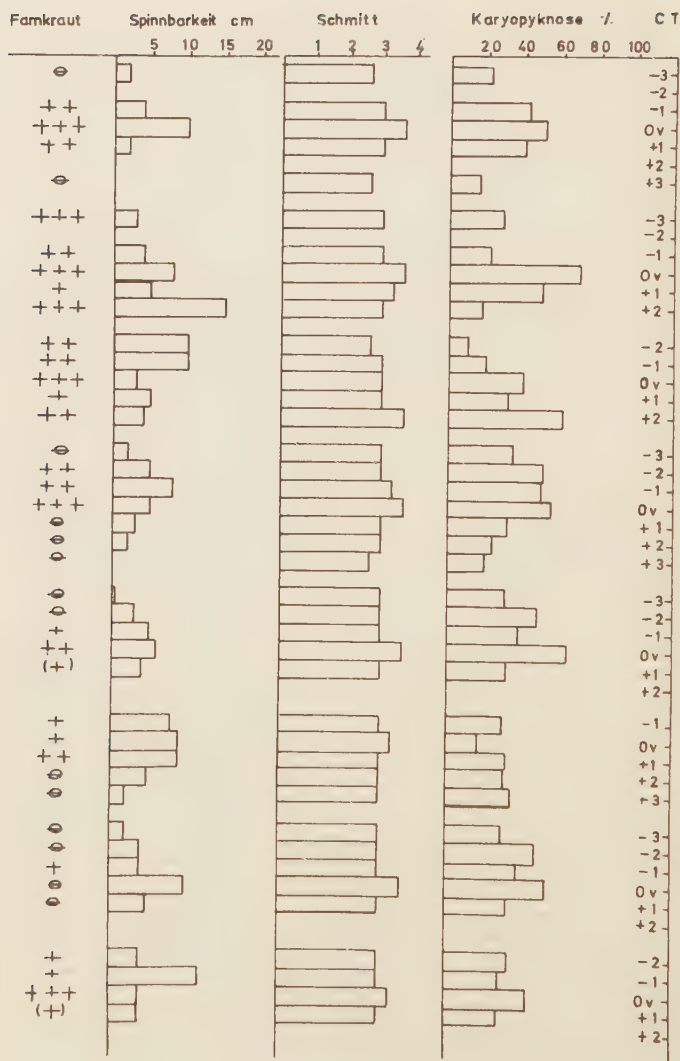


Abb.I6 : Verlaufs kontrolle einer Patientin (KW 55/64),
8 Zyklusbeobachtungen..

4 a) Konstanz der Karyopyknose-Indices

Im Gegensatz zu der Patientin 1 zeichnet sich bei den Patientinnen 2 und 3 eine Konstanz des präovulatorischen Anstiegs 1 und des postovulatorischen Abfalls bei mehreren Beobachtungen ab. Außerdem besteht bis auf einen Zyklus eine weitgehende Übereinstimmung der SCHMITT'schen Methode. Bei den Zyklusbeobachtungen der Frauen 2 und 3 wurde geprüft, wie groß die prozentualen Schwankungen des Karyopyknose-Index an den entsprechenden Tagen vor und nach der Ovulation in den einzelnen Zyklen sind. Der Ovulationstermin wurde mit Hilfe der Basaltemperatur und dem Cervikalzyklus bestimmt. In Abbildung 15 (Patientin 2 und 3) sind die Mittelwerte für den anzunehmenden Ovulationstag sowie für 3 Tage davor und danach aufgeführt. Der Mittelwert ergibt sich aus allen während der mehrmaligen Zyklusbeobachtung an den betreffenden Tagen erhobenen Karyopyknose-Indices.

Aus der grafischen Darstellung sind die Abweichungen von diesem Mittelwert für jeden Zyklus zu ersehen. Zum Vergleich sind zusätzlich die SCHMITT'schen Grade angegeben. Als Beispiel für eine Verlaufskontrolle sind in Abbildung 16 die 8 Zyklen der Patientin 2 wiedergegeben. Die Maxima der von Karyopyknose und Spinnbarkeit fielen nur dreimal auf den gleichen Tag; die von SCHMITT und Spinnbarkeit viermal.

Für den Farnkrauttest und den Karyopyknose-Index fand sich viermal, für den SCHMITT'schen Grad und das Farnkrautphänomen fünfmal ein Zusammenfallen der Maxima.

5. Vergleich der hormoncytologischen Ergebnisse mit anderen peripheren Kriterien

A) Cervix

A 1. Ungenügende Proliferation des Vaginalepithels im Ovulationsbereich

Wie aus den Tabellen 1 und 3 ersichtlich ist, war nach dem Karyopyknose-Index bei 20 Zyklusbeobachtungen die östrogene Stimulation im Ovulationsbereich nicht ausreichend. Dieser Sachverhalt kann beispielsweise aus Abb. 4 ersehen werden. Besonders auffallend ist bei dieser Beobachtung die maximal entwickelte

Spinnbarkeit. Sie beträgt am 9. Cyklustag 10 cm, am 12. Cyklustag 15 cm und am 13. Cyklustag 10 cm. Der Farnkrauttest ist am 9. und 12. Cyklustag positiv.

Bei den oben aufgeführten 20 Cyklen waren die Spinnbarkeit mit Werten über 6 cm in 15 Cyklen ausreichend. Der Farnkrauttest war bei diesen ebenfalls positiv. Bei den restlichen 5 Cyklen waren die cervikalen Faktoren nur mäßig bzw. nicht entwickelt. Die Zyklusbeobachtung KW 99/66 verdeutlicht diesen Befund (Abb. 17).Bei dieser Patientin kam es nach Behandlung mit cyklusgerecht verabreichten Östrogenen zu einer Schwangerschaft.

Nach SCHMITT war die Proliferation des Vaginalepithels bei 10 Zyklusbeobachtungen ungenügend (siehe Tab. 1 und 3) . Der Cervikalcyklus zeigte bei 6 Cyklen eine ausreichende östrogene Stimulation im Ovulationsbereich an.Bei den übrigen 4 Cyklen stimmte die ungenügende Entwicklung der Spinnbarkeit und des Farnkrauttestes mit den niedrigen SCHMITT'schen Graden überein.

A 2. Zeitliche Korrelation der Maxima von Spinnbarkeit, Karyopyknose-Index und SCHMITT'schen Graden

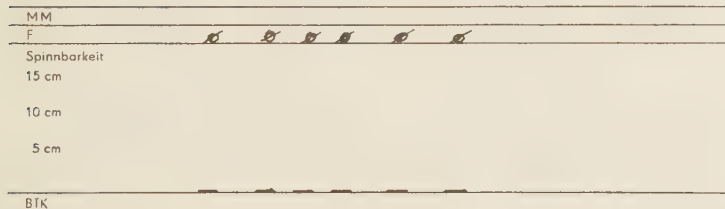
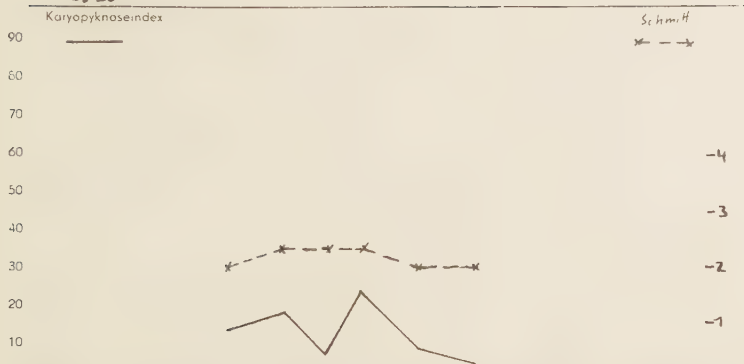
Sowohl der Cervikal- als auch der Vaginalcyklus können nach den Literaturangaben neben der Basaltemperatur zur Ovulationsterminierung herangezogen werden.Da für beide peripheren Organe der maximale östrogene Reiz im Ovulationsbereich gleich ist, müßte eine zeitliche und quantitative Korrelation zwischen den einzelnen Methoden bestehen.Auf den Farnkrauttest wurde verzichtet,da er keine eindeutige quantitative Aussage zuläßt. Die SCHMITT'schen Grade erlauben ebenfalls keine exakte quantitative Bewertung des östrogenen Reizes und wurden deshalb nur bei der zeitlichen Korrelation berücksichtigt.

Herangezogen wurden nur diejenigen Cyklen,in denen die Maxima aller Methoden als Indikator der Ovulation für den betreffenden Zyklus eindeutig festzulegen waren.Dabei wurde das Verhalten der Basaltemperaturkurve nicht berücksichtigt.Die Auswertung

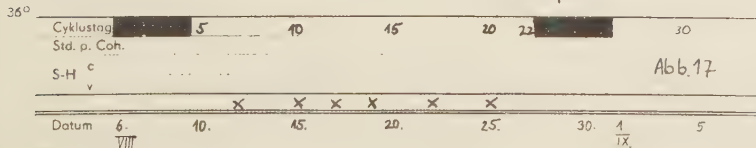
Name H. Sch. 31 J. sekundäre Sterilität
 26 28 26 grav. L.P. 7. II. 67
 Zyklus 22 28 Grav. n. 8 Monaten
 30 25
 28 26

KW 99/66

grav.: Progynon
 Perturbation



■ Sekretionsphase



war bei 44 von 74 biphasischen Cyklen möglich.

Zeitlicher Unterschied der in Tagen	M A X I M A von	
	Spinnbark. u. KPI	Spinnbark. u. SCHM.
0	22	26
1	7	8
2	5	3
3	10	7
insgesamt	44	44

Tab. 8 : Zeitliche Korrelation der Maxima von Spinnbarkeit, Karyopyknose-Index und SCHMITT'schen Graden im Ovulationsbereich

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der zeitlichen Korrelation der Methoden dargestellt. Zwischen den Maxima nach SCHMITT und denen der Spinnbarkeit war nur in 26 von 44 Fällen eine zeitliche Übereinstimmung vorhanden. Die übrigen Maxima divergierten in einem Zeitraum von 72 Stunden. Von diesen 18 Fällen war sogar in 7 Cyklen eine Zeitdifferenz der Maxima von Spinnbarkeit und SCHMITT'schen Graden von 3 Tagen vorhanden.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich beim Vergleich der Maxima von Karyopyknose-Index und Spinnbarkeit. Die Karyopyknose-Maxima korrelierten in noch geringerem Maße mit den Maxima der Spinnbarkeit. In 10 von 44 Cyklen war ein Zeitunterschied der Gipfel von 3 Tagen vorhanden. Ein gleichzeitiges Auftreten der Maxima von Spinnbarkeit und Karyopyknose-Index in den betreffenden Cyklen war bei 22 von 44 Fällen gegeben.

Ein gleichzeitiges Maximum fand sich also nur in 50 % der Fälle.

A 3. Quantitative Korrelation der Spinnbarkeit und des Karyopyknose-Index im Ovulationsbereich

Der östrogene Reiz ist während des mensuellen Cyklus für Cervix und Vagina gleich, das Maximum der östrogenen Stimulation wird zur Zeit der Ovulation erreicht. In Tabelle 9 sind für die 17 Graviditätszyklen (Gruppe 2 des Untersuchungsgutes) die Werte für den Karyopyknose-Index und die Spinnbarkeit am durch die Basaltemperatur festgelegten Ovulationstag gegenüber gestellt.

Fall	Spinnbarkeit in cm	Pyknose-Index in Prozent
1	12 cm	10 %
2	3 cm	35 %
3	12 cm	45 %
4	20 cm	30 %
5	15 cm	6 %
6	3 cm	19 %
7	10 cm	75 %
8	5 cm	70 %
9	10 cm	72 %
10	12 cm	13 %
11	3 cm	67 %
12	5 cm	57 %
13	8 cm	58 %
14	12 cm	30 %
15	20 cm	65 %
16	3 cm	76 %
17	7 cm	70 %

Tab. 9: Quantitativer Zusammenhang von Karyopyknose und

Aus Tabelle 9 wird ein quantitativer Zusammenhang nicht ersichtlich.

In Abb. 6 und 16 kann diese Dyskorrelation auch für die Tage vor und nach der Ovulation ersehen werden. Wie bereits ausgeführt, handelt es sich um Zyklusbeobachtungen mit eindeutig nachgewiesener normaler ovarieller Funktion.

Bei der Beobachtung Cb 47 (Abb. 6) betragen die Karyopyknose-Indices trotz ausgeprägter Spinnbarkeit (7 cm, 15 cm, 20 cm, 15 cm) nur 20 %, 12 %, 30 % und 15 %. Umgekehrt liegen bei der Beobachtung Cb 74 (Abb. 6) hohe Karyopyknose-Indices vor, während die Spinnbarkeit mit 5 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cm und 5 cm nur mäßig entwickelt ist.

B) Endometrium

Bei 47 Patientinnen lag das Ergebnis der praementruellen Endometriumbiopsie vor. Bei 45 Zyklusbeobachtungen war das Endometrium sekretorisch umgewandelt. Bei den verbleibenden zwei Beobachtungen war die Umwandlung des Endometriums nicht erfolgt. Es zeigte sich eine Proliferation.

B 1. Karyopyknose-Indexkurve und Endometriumbiopsie

Die sekretorische Umwandlung des Endometriums bestätigt den biphasischen Ablauf des mensuellen Zyklus. Der zyklusgerechte Ablauf der Karyopyknose-Indexkurve (präovulatorischer Anstieg und postovulatorischer Abfall der Pyknose-Indices) stimmte bei 32 von 45 Zyklusbeobachtungen mit der histologischen Diagnose überein (siehe KW 168/67 Abb. 3). Bei 13 von 45 Beobachtungen bestand keine Übereinstimmung. Typische Beispiele für diesen Sachverhalt sind die Zyklusbeobachtungen.* Die beiden Zyklusbeobachtungen, bei denen sich histologisch ein monophasischer Zyklus fand, zeigten uncharakteristische Indexkurven mit hohen Werten.

* KW 66/66 (Abb. 4), KW 74/63 (Abb. 12) und KW 66/64 (Abb. 13)

B 2. SCHMITT'sche Gradeinteilung und Endometriumbiopsie

Das Ergebnis der hormoncytologischen Diagnose nach SCHMITT korrelierte bei 37 Beobachtungen mit dem histologischen (32 %). 8 Zyklusbeobachtungen erbrachten ein unterschiedliches Ergebnis (18 %).

VII. Diskussion

Die quantitativen Zusammenhänge der endogenen Hormonproduktion - in der Follikelphase (Östrogene) und in der Gestagenphase (Östrogene/Progesteron) - mit den peripheren Parametern an Cervix und Vagina sind grundsätzlich nur zurückhaltend zu beurteilen (LÜBKE 1968). So lehnten 1958 bei einer Umfrage der Acta Cytologica über die Hälfte der befragten Cytologen den Karyopyknose-Index als quantitativen Ausdruck des endogenen Hormonspiegels ab. Auch bei der Anwendung von Gonadotropinen kamen Zweifel an der diagnostischen Zuverlässigkeit des Kolpopyknogramms auf. So spiegelt sich nach BOQUOI und HAMMERSTEIN im Karyopyknogramm bei 5 von 8 Patientinnen, die mit Clomiphen und Gonadotropinen behandelt wurden, nicht die hormonale und klinische Situation wieder (1969).

ROSEMBERG u. Mitarb. sahen bei der gleichen Frau unter Gonadotropinen ein höchst unterschiedliches Verhalten des Karyopyknose-Index (1962). DICZFALUSY u. Mitarb. berichten, daß unter Gonadotropinen ein massiver Anstieg der Östrogenausscheidung nur von einem Karyopyknose-Indexanstieg von 30 Prozent gefolgt war (1964).

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte sind zu diskutieren:

1. der Vergleich der beiden hormoncytologischen Methoden
 - a) bei normalem biphasischem Zyklus
 - b) bei der sogenannten Corpus-luteum-Insuffizienz
2. die diagnostische Zuverlässigkeit dieser Methoden
 - a) als Nachweis eines endogenen Östrogenmangels
 - b) bei der Bestimmung des Ovulationstermins
 - c) bei Vergleich mit den cervikalen Faktoren und der vorhandenen oder fehlenden Transformation des Endometriums

1. Vergleich der hormoncytologischen Methoden

- a) normaler biphasischer Zyklus:

Die zunehmende Proliferation des Vaginalepithels lag nach der SCHMITT'schen Gradeinteilung während der Follikelphase häufiger im Normbereich.

So fand sich in 43 der 52 (82 %) durch Basaltemperatur- und Cervixverhalten verifizierten biphasischen Cyklen unmittelbar vor dem lutealen Anstieg der Basaltemperatur eine ausreichende Östrogenbedingte Reaktion des Epithels, nach den Karyopyknose-Indexkurven nur in 35 der 52 Cyklen (67 %) (Tab. 1). Dieser Unterschied lag auch bei den gestörten biphasischen Cyklen (Tab. 2) und den mehrmaligen Beobachtungen der gleichen Patientin vor (Tab. 3). Nach SCHMITT war bei diesen beiden Beobachtungsgruppen der präovulatorische Anstieg der Proliferation des Epithels häufiger normal.

Damit wird unterstrichen, daß die von verschiedenen Autoren (STOLL, RAUSCHER) geforderte Beurteilung des Gesamtaspektes des Zellbildes einen besseren Einblick in die augenblickliche hormonale Situation erlaubt als die Verwendung eines einzigen Kriteriums (Kernpyknose).

Dagegen kann eingewandt werden, daß die SCHMITT'sche Gradeinteilung eine subjektivere Methode als die quantitativ bestimmbare Karyopyknose-Indexangabe ist und somit eine größere Fehlerbreite besitzt. SCHMITT gibt jedoch an, daß er bei Kontrolle durch einen zweiten Untersucher fast nie eine unterschiedliche Zuordnung zu einem bestimmten Grad sah. Damit kann aber diese Methode als weitgehend objektiv reproduzierbar angesehen werden.

Als weiterer Einwand bleibt, daß der Karyopyknose-Index exakter den tatsächlichen endogenen Östrogenspiegel anzeigt, weil die Kernpyknose das empfindlichste Kriterium des steigenden endogenen Östrogenspiegels ist und eng mit diesem korreliert, während die SCHMITT'sche Gradeinteilung mehr einen morphologischen Gesamteindruck des Zustandes des Vaginalepithels anzeigt (ARONET 1957).

Diese enge Korrelation ist nach unseren Ergebnissen zu bezweifeln, weil:

1. bei unseren Patientinnen mit nachgewiesener normaler ovarieller Funktion die Indices von Frau zu Frau sehr

erheblichen Schwankungen unterlagen (siehe Abb. 6);

2. bei der wiederholten Beobachtung derselben Frau zur Zeit der Ovulation von Cyklus zu Cyklus höchst unterschiedliche Werte auftraten (siehe Abb. 15);

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen von LÜBKE, der die Karyopyknose-Indices mit der Östrogenausscheidung verglich und eine Korrelation nicht feststellen konnte, läßt sich sagen, daß die exakte, zahlenmäßige Angabe der Kernpyknosen zu falschen Rückschlüssen über den endogenen Östrogenspiegel führen kann.

Es genügt also die SCHMITT'sche Methodik, die durch das morphologische Bild - wenn auch groß differenzierend - die Aussage zuläßt, ob eine ausreichende Östrogenwirkung am peripheren Erfolgsorgan Vagina vorhanden ist.

Die ausreichende PROGESTERON - inkretion (steiler lutealer Anstieg, 14tägige hypertherme Phase der Basaltemperatur und Erlöschen der cervikalen Faktoren) zeigte sich im Vaginalcyklus durch die stark abfallenden Werte beider Methoden gleichermaßen (Tab. 1 und 2). Als Nachteil beider Methoden muß angesehen werden, daß eine Beurteilung der 2. Cyklusphase nicht möglich ist, wenn während der Follikelphase kein Anstieg der Werte erfolgte. Auch WACHTEL weist auf diesen Nachteil hin (1962).

b) Die Corpus-luteum-Insuffizienz:

Anders jedoch war es bei den Cyklen mit dem sogenannten treppenförmigen Anstieg der Basaltemperatur. Nach BICKENBACH und DÖRLING gilt dieses Verhalten der Basaltemperatur als zuverlässiges Kennzeichen einer verzögerten Progesteronaktivität (1958). Im Vaginalcyklus müßte die zu Beginn der 2. Cyklushälfte bestehende ungenügende Gelbkörperfunktion durch einen verzögerten Abfall sowohl der Karyopyknose-Indices als auch der SCHMITT'schen Grade zum Ausdruck kommen.

Ein verzögerter Abfall fand sich im Karyopyknogramm nur in 3 von 17 Cyklen und bei der SCHMITT'schen Gradeinteilung sogar nur in 5 von 19 Cyklen (Tab. 3). Damit wird unterstrichen,

daß die Basaltemperatur als alleinige Methode zur Beurteilung der Corpus-Luteum-Funktion nicht ausreicht.

Dabei wurde die antiöstrogen Wirkung des Progesterons auf das Vaginalepithel nach der SCHMITT'schen Funktionsdiagnostik häufiger normal als beim Karyopyknogramm gefunden (SCHMITT: 14 von 19 Cyklen, KPI: 9 von 17 Cyklen). Bei 4 Zyklusbeobachtungen mit treppenförmigem Anstieg der Basaltemperatur kam es unmittelbar zu einer Schwangerschaft. Eine normale Corpus-Luteum-Funktion lag nach SCHMITT bei 3 Frauen, nach der Karyopyknose-Kurve bei 2 Frauen vor.

Somit erlauben weder die SCHMITT'sche FUNKTIONSDIAGNOSTIK noch der KARYOPYKNOSE-INDEX bei unklarem BASALTEMPERATURVERHALTEN eine klare diagnostische Aussage über die GELBKÖRPERPHASE. Immerhin scheint die SCHMITT'sche Gradeinteilung häufiger als der Karyopyknose-Index einen besseren Einblick in die Gelbkörperfunktion zu geben. Jedoch sollte dieser Unterschied wegen der geringen Zahl der beobachteten Cyklen nicht überbewertet werden.

Der von uns gefundene Unterschied der Methoden erklärt sich durch die Berücksichtigung qualitativer Merkmale der Gestagenwirkung durch die SCHMITT'sche Gradeinteilung. Ebenso berichten PUNDEL (1957) und GAUDEFROY (1962), daß ein postovulatorisch verzögerter Karyopyknose-Indexabfall nur dann für eine relative Corpus-luteum-Insuffizienz spricht, wenn die typischen gestagenen Zeichen im Gesamtzellbild (Fältelung und kompakte Desquamation) fehlen.

Als Nachteil der SCHMITT'schen Gradeinteilung muß angesehen werden, daß bei dem Grad 3 nicht eindeutig hervorgeht, ob es sich um einen Vaginalsmear bei beginnender Östrogeninkretion oder einen bei gleichzeitigem Vorhandensein von Östrogen und Progesteron handelt. Deswegen haben verschiedene Autoren (u.a. PUNDEL 1957) eine zusätzliche Gradeinteilung für die Gestagenwirkung im Zellbild empfohlen. Auch wir glauben, daß dadurch gerade für die Registrierung des biphasischen Zyklus diese Methode eine Bereicherung erfährt.

2. Diagnostische Zuverlässigkeit dieser Methoden

a) Als Nachweis eines endogenen Östrogenmangels :

Bei 33 % der normalen biphasischen Zyklen zeigte die Indexkurve bei Vergleich mit dem Standardpyknogramm von ROTH in der späten Follikelphase - wenn man quantitative Zusammenhänge voraussetzt - einen ungenügenden endogenen Östrogenspiegel an. Nach SCHMITT war es in 13 % der Zyklen der Fall (siehe Tab. 1). V. HAIM berichtet sogar bei 50 % von 132 Sterilitätspatientinnen, die normal menstruierten, über ein leichtes Östrogendefizit der Follikelphase (1960). Unsere Beobachtungen lassen an diesen durch die Karyopyknose-Indexkurve gemachten Aussage zweifeln. Dabei war zunächst die Frage zu klären, ob niedrige Karyopyknose-Indices Ausdruck eines endogenen Östrogenmangels sind. Zur Beantwortung eignen sich die in Tab. 2 aufgeführten Frauen, bei denen während der Zyklusbeobachtung eine Schwangerschaft eingetreten ist. Da diese Patientin dieser ersten Zyklusbeobachtung nicht hormonell behandelt wurde, ist eine normale Funktion des Endokriniums mit einer Ovulation sicher. Trotzdem spiegelt sich in 4 von 13 Zyklen dieser Sachverhalt nicht im Pyknogramm wieder. Die Indexkurven verliefen inaktiv und sprachen somit - unter der Voraussetzung quantitativer Zusammenhänge - für einen Östrogenmangel.

PUTTARAJUS u. Mitarb. (1959) haben bei vergleichenden Untersuchungen über die Hormonausscheidung im Harn und die durch den Karyopyknose-Index angezeigte Proliferation des Vaginal-epithels über ähnliche Ergebnisse berichtet. So fanden sie nur in 2 von 4 biphasischen Zyklen eine befriedigende Korrelation zwischen den Karyopyknose-Indices und der Hormonexkretion. Selbst bei derselben Frau waren die Korrelationen bei mehreren Zyklen höchst unterschiedlich. Diese Autoren folgerten, daß ein inaktiver Kurvenverlauf der Indices nicht gegen eine normale Hormonsekretion und eine Ovulation spricht.

Wie bereits erwähnt, konnte LÜBKE aufgrund seiner Untersuchungen einen quantitativen Zusammenhang der Östrogenausscheidung im Harn und den Pyknose-Indices nicht bestätigen.

Die Schlußfolgerung dieser Autoren werden von den hier wiedergegebenen Beobachtungen bei Frauen, die unmittelbar während des Zyklus gravide wurden, unterstrichen.

Es kann also nicht gesagt werden, ob bei den in Tabelle 1 aufgeführten Zyklen tatsächlich ein Hormonmangel für die niedrigen Karyopyknose-Indices verantwortlich ist.

Als nicht normonale Möglichkeit für eine ungenügende Proliferation des Vaginalepithels und damit einem niedrigen Pyknose-Index werden in der Literatur angegeben: lokale Entzündungen, mechanische Alterationen und eine inadäquate Reaktionsfähigkeit des Epithels (BRUX, de 1960, LUI 1965, MONTALVO RUIZ 1960, TERZANO 1960, BOQUOI u. CORDOVA 1966). Durch Voruntersuchungen (siehe Methodik) sind bei unserem Untersuchungsgut lokale Entzündungen des Vaginalepithels ausgeschlossen. Mechanische Alterationen, beispielsweise durch Pessare oder Vaginalduschen, sind bei Frauen mit Kinderwunsch unwahrscheinlich. Es bleibt die inadäquate Reaktionsfähigkeit des Vaginalepithels für den östrogenen Reiz, die bisher nicht objektiv erfaßt werden kann. MOGERA u. Mitarb. sahen bei Vergleich mit der Endometriumbiopsie bei 13 von 100 Frauen trotz der Persistenz eines Vaginalsmears vom Östrogentyp eine sekretorische Umwandlung des Endometriums.

Außerdem stellten sie bei 5 Frauen trotz Fehlers von Zeichen einer Östrogenstimulation im Vaginalsmear eine Sekretionsphase fest (1962). Sie betonen, daß eine adäquate Reaktionsfähigkeit des Vaginalepithels vorhanden sein muß, um diagnostische Schlüsse zu ziehen. Wie bereits im Schrifttum erwähnt, geben LÜBKE und STAFFELDT ähnliche Ergebnisse an.

RAUSCHER spricht von einer Proliferationsschwäche des Epithels. Er sah bei 3 % von 30.000 Abstrichen eine ungenügende bzw. fehlende östrogene Stimulation, obwohl andere periphere Rezeptoren des östrogenen Reizes eine Stimulation anzeigten. Diese Beobachtung von RAUSCHER kann durch unsere vergleichenden Untersuchungen über den Karyopyknose-Index und die Spinnbarkeit gestützt werden. So war in 15 von 20 Zyklen mit ungenügender östrogenbedingter Stimulation im Karyopyknogramm eine maximale

Spinnbarkeit vorhanden. Nach LÜBKE kann nur eine periphere Ansprechbarkeitsvariation der peripheren Erfolgsorgane diese Beobachtung erklären.

Auch sprechen noch andere unserer Ergebnisse gegen die diagnostische Zuverlässigkeit der Karyopyknose-Indices. Bei einer Patientin, deren Cyklen mehrmals kontrolliert wurden, lagen im anzunehmenden Ovulationsbereich stets niedrige Karyopyknose-Indices vor.

Trotzdem waren die cervikalen Veränderungen bei diesen Beobachtungen ausreichend (Tab. 7). Daraus ist zu schließen, daß niedrige Karyopyknose-Indices, selbst bei mehrmaliger Kontrolle häufig nicht diagnostisch verwertet werden können.

Die während der 4. Zyklusbeobachtung eingetretene Schwangerschaft bei einer unserer Beobachtungen erhärtet diese Behauptung.

Die Frage, ob ein inaktiver Kurvenverlauf der Karyopyknose-Indices Ausdruck eines endogenen Östrogenmangels sein muß, kann durch die obigen Ausführungen verneint werden. Auch TERZANO und WACHTEL (1960) raten zu größter Vorsicht bei der Interpretation niedriger Karyopyknose-Indices. PUNDEL (1960) läßt den Karyopyknose-Index nicht als alleiniges Maß des Östrogenspiegels gelten. Er fordert die Berücksichtigung des Eosinophilie-Index (Anzahl der eosinophilen Zellen unter den Superfizialzellen) oder des Gesamtaspektes des Zellbildes.

Genauso kann bei der SCHMITT'schen Gradeinteilung aus niedrigen Graden nicht unbedingt auf ein Hormondefizit geschlossen werden. So fanden wir bei drei Patientinnen, die unmittelbar während der Beobachtung schwanger wurden, eine Proliferationsschwäche des Vaginalepithels.

b) Ovulationstermin

Nach RAUSCHER und LÜBKE ist im Rahmen der Zyklusbeobachtung nicht nur wichtig den Ovulationstermin retrospektiv festzulegen, sondern den vermutlichen Follikelsprung vorherzusehen. Gerade für Inseminationen, die beispielsweise wegen reduzierter Fertilität des Mannes durchgeführt werden müssen, ist diese Frage von eminenter Bedeutung (LÜBKE 1968). Bei einmaliger Zyklusbeobachtung ist von den Karyopyknose-Indices keine Hilfe zu erwarten. Die individuell unterschiedliche Ansprechbarkeit des Vaginalepithels für den östrogenen Reiz kann nicht vorherbestimmt werden. Nach RAKOFF und PUNDEL soll sich, wenn bei mehrmaliger Zyklusbeobachtung an den entsprechenden Tagen des gleichen Zyklusabschnittes eine Konstanz der Pyknose-Indices besteht, aus dem Anstieg der Indices der vermutliche Follikelsprung vorhersehen lassen.

Eine Konstanz der Pyknose-Indices bestand bei unseren wiederholten Zyklusbeobachtungen nicht (Abb. 15). Die exakten zahlenmäßigen Angaben streuten von Zyklus zu Zyklus erheblich. Damit bestätigt sich die Ansicht von LÜBKE (1966), daß die Karyopyknose-Indices nur zur retrospektiven Ovulationsterminierung geeignet sind. Zahlreiche Sprecher (u.a. MEISELS) eines Symposiums der "Acta Cytologica" über den Ovulationstermin im Jahre 1960 vertraten ebenfalls die gleiche Auffassung.

Retrospektiv kann der Ovulationstermin nach den Literaturangaben durch das für den betreffenden Zyklus gefundene Maximum des Karyopyknose-Index auf einen Zeitraum von 24 Stunden eingeengt werden (ARRONET u.a. 1957). Durch die Kenntnisse des Inseminationstages konnten wir diese Ansicht bei 5 Zyklusbeobachtungen nachprüfen. Diese Zyklen bestätigen, daß die Ovulation wahrscheinlich im Bereich des maximalen Karyopyknose-Index erfolgt. Allerdings kann aus unseren Beobachtungen ein so enger Zeitraum von 24 Stunden nicht ersehen werden (Abb. 6).

Auch bei wiederholter Beobachtung der selben Patientin läßt sich diese enge Korrelation nicht ersehen.

Die geringe Bedeutung des in einem Vaginalsmear festgestellten Karyopyknose-Index für die Ovulationsterminierung bestätigte sich. So schwankte der Index bei den in Abb. 6 aufgeführten

Beobachtungen zur Zeit der Ovulation zwischen 30 % und 70 % .
Damit wird aber auch der im
Standardpyknoogramm von ROTH an-
gegebene Normbereich von 45 %
bis 85 % zweifelhaft .

c) Vergleich mit den cervikalen Faktoren und
dem Verhalten des Endometriums

Cervix: Die ungenügende Proliferation des Vaginalepithels muß nicht im Cervicalcyklus zum Ausdruck kommen. So war bei 20 Patientinnen (siehe Tab. 1) der präovulatorische Anstieg der hormoncytologischen Werte nicht ausreichend, während die Spinnbarkeit als Ausdruck der peripheren Östrogenwirkung maximal entwickelt war. Bemerkenswert ist die Beobachtung KW 99/66, bei der die beiden peripheren Parameter (Vagina und Cervix) nicht bzw. ungenügend entwickelt waren (siehe Abb. 17). Bei dieser Patientin kam es nach cyklusgerechter Behandlung mit Östrogenen zu einer Schwangerschaft. Daraus läßt sich ableiten, daß nur dann Hormondefizit als Sterilitätsursache angenommen werden darf, wenn der negative Befund durch beide diagnostischen Methoden an Cervix und Vagina bestätigt werden kann.

Eine gesetzmäßige zeitliche und quantitative Korrelation kann aus unseren Ergebnissen nicht ersehen werden. So fand sich nur in 50 % von 44 biphasischen Cyklen eine eindeutige Übereinstimmung der Maxima des Karyopyknose-Index und der Spinnbarkeit (Tab. 3). Außerdem wird in Tab. 9 eine quantitative Beziehung nicht ersichtlich.

Endometrium

Die Sicherheit der cytologischen Diagnose, ob eine Ovulation stattgefunden hat, gibt TERZANO bei Vergleich mit der histologischen Diagnose aus dem Endometrium mit 83,3 % an (1960). MOGGIAN spricht von 60 % bis 70 % (1960). Nach HAMMOND läßt sich sogar in über 90 % diese Diagnose stellen. Allerdings benutzt HAMMOND nicht den Karyopyknose-Index, sondern eine der SCHMITT'schen Gradeinteilung ähnliche Methode (1963). Nach unseren Ergebnissen läßt sich für die Karyopyknose-Indexkurven

eine Zuverlässigkeit von 71 % und für die SCHMITT'sche Gradeinteilung von 82 % angeben. Bei monophasischem Verlauf der Basaltemperatur war bei zwei Zyklusbeobachtungen die Karyopyknose-Indexkurve und die SCHMITT'sche Gradeinteilung keine diagnostische Hilfe (Abb. 12 und 13). DE GENNES u. Mitarb. haben aufgrund des Karyopyknose-Index unter 40 % anovulatorische Zyklen angenommen (1958). Unsere Befunde lassen solche Feststellungen bezweifeln.

Sie betonen den Wert einer prämenstruellen Endometriumbiopsie für die Zyklusbeobachtung zur zweifelsfreien Verifizierung eines mono- oder biphasischen Verlaufes des Zyklus.

VIII. Zusammenfassung

1. Es wurden zwei hormoncytologische Methoden (Karyopyknose-Index nach ROTH und die funktionelle Cytodiagnostik nach SCHMITT) miteinander sowie mit dem Cervikalcyklus (Spinnbarkeit und Farnkrauttest) und den histologischen Befunden der prämenstruellen Endometriumbiopsie verglichen.

2. Ausgewertet wurden die Unterlagen der "Sprechstunde für kinderlose Ehepaare" der Frauenklinik der Freien Universität Berlin-Charlottenburg von 87 Patientinnen (109 Zyklusbeobachtungen). Bei allen Patientinnen trat unmittelbar während der Zyklusbeobachtung oder später eine Schwangerschaft ein.

3. Die Untersuchungen haben zu folgenden Schlußfolgerungen geführt:

a) Die SCHMITT'sche Gradeinteilung ergibt einen besseren Gesamteindruck der augenblicklichen hormonalen Situation als der Karyopyknose-Index.

b) Ein quantitativer Zusammenhang der Karyopyknose-Indices mit dem endogenen Östrogenspiegel ist offenbar nicht vorhanden.

c) Die hormoncytologischen Ergebnisse sowohl des Karyopyknose-Index als auch der SCHMITT'schen Gradeinteilung lassen bei einmaliger und auch bei mehrmaliger Zyklusbeobachtung eindeutige diagnostische Schlüsse über die ovarielle Funktion und den Ovulationstermin nicht zu.

d) Gesetzmäßige zeitliche und quantitative Zusammenhänge des Karyopyknose-Index mit der Spinnbarkeit als Ausdruck der cervicalen Östrogenbedingten Reaktion bestehen nicht.

e) Der Wert der prämenstruellen Endometriumbiopsie zur Verifizierung eines mono- oder biphasischen Zyklus muß betont werden.

4. Zusammenfassend muß hervorgehoben werden, daß die peripheren endokrinen Parameter sowohl an Cervix als auch an der Vagina stark individuell abhängigen Schwankungen unterliegen und damit trotz der Unzulänglichkeiten der Methoden möglichst alle im Rahmen der Cyklusbeobachtung angewandt werden sollen. Bei den hormoncytologischen Methoden ist die funktionelle Cytodiagnostik nach SCHMITT vorzuziehen.

IX. Literaturverzeichnis

1. Allen, E.
"The oestrus cycle in the mouse"
Am. J. Anat. 30, 297, (1922)
2. Allen, E., E.A. Doisy
"An ovarian hormone: a preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals"
J.A.M.A. 81, 819 (1923)
3. Atoine, T.
"Die Bedeutung des Cervixfaktors für die Sterilität"
Arch. Gynäk. 189, 245 (1957)
4. Arronet, G.H.
"Studies on ovulation in the normal menstrual cycle"
Fertil. Steril. 8, 301 (1957)
5. Arronet, G.H., L. Turnbull
"Colpoctygram and cornification index"
Fertil. Steril. 8, 465 (1957)
6. Beller, F.-K., H. Vogler
"Die Bestimmung des Ovulationstermines bzw. der präovulatorischen Phase unter besonderer Berücksichtigung der physikalischen Eigenschaften des Zervixschleimes"
7. Bickenbach, W., G.K. Döring
"Die Empfängnischwierigkeiten der Frau"
Dtsch. med. Wschr. 83, 1644 (1958)
8. Bickenbach, W. u. G.K. Döring
"Die Sterilität der Frau"
Verlag Georg Thieme Stuttgart (1967)
9. Boquoi, E., M. Cordova
"Technik, Möglichkeiten und Grenzen der gynäkologischen Zytologie"
Dtsch. Ärzteblatt 63, 193 (1966)

10. Boquiol, E.J. Hammerstein
"Discrepancies between colpocytology and urinary steroid hormone excretion in women treated with clomiphene citrate or gonadotropins for anovulatory sterility"
Acta Cytol. 13, 332 (1969)
11. Boschann, H.W.
"Cytologische Untersuchungen über die Wirkung von Androgenen am atrophischen Vaginalepithel in Abhängigkeit von Dosierung und Applikationsart"
Arch. Gynéc. 189, 39 (1955)
12. Boschann, H.W.
"Praktische Zytologie"
Verlag Walter de Gruyter u. Co., Berlin, (1960)
13. Botella-Llusià, J., L. Montalvo Ruiz
"The polysaccharide content of the human vagina as a criterion of sex hormones"
Acta Cytol. 2, 363 (1958)
14. Botella-Llusià, J.
"Correlative studies between biochemistry and vaginal cytology in the determination of the luteal function"
Acta Cytol. 6, 227 (1962)
15. Brown, J.B., A. Klopper and J.A. Loraine
"The urinary excretion of oestrogens, pregnandiol and gonadotropins during the menstrual cycle"
J. clin. Endocr. 17, 401 (1958)
16. Brux, J.A. de
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of follicular persistency"
Acta Cytol. 1, 89 (1960)
17. Brux de, J.A.
"Is the presence of epithelial atrophy a definite criterion for lack of oestrogen production"
Act. Cytol. 4, 68 (1960)

18. Brux de, J.A.
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of ovulation"
Act. Cytol. 80 (1960) (Diskussionsbeitrag)
19. Brux de, J.A.
"Is the presence of a highly proliferative celltype (estrogenic type) during the second half of the cycle incompatible with normal luteal function?"
Act. Cytol. 6, 302 (1962)
20. Burger, K.L. Neuhaus
"Zur Frage der cervikalen Sterilität"
Arch. Gynäk. 189, 276 (1957)
21. Buxton, C.L., E.T. Engle
"Time of ovulation. A correlation between basal temperature, the appearance of the endometrium, and the appearance of the ovary"
Amer. J. Obstet. Gynec. 60, 39 (1950)
22. Cohen, M.R., I.F. Stein, B.M. Kaye
"Spinnbarkeit: a characteristic of cervical mucus-significance at ovulation time"
Fertil. Steril. 3, 201 (1952)
23. Cohen, M.R.
"Detection of ovulation by means of cervical mucus and basal body temperature"
in R.B. Greenblatt: Ovulation S. 293
Verlag J.B. Lippincott company, Philadelphia (1966)
24. Corner, G.W.
"Our knowledge of the menstrual cycle, 1910- 1950"
Lancet, 919 (1951)
25. Cunderlik, V.
"Die Bestimmung des Ovulationstermines aus dem vaginalen Zyklus"
Zbl. Gynäk. 73, 224 (1953)

26. Definition of "Karyopyknosis"
"Definitions by the members of the terminology subcommittee"
Act. Cytol. 2, 38 (1958)
27. Dierks, K.
"Der normale mensuelle Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut"
Arch. Gynäk. 130, 46 (1927)
28. Dierks, K.
"Experimentelle Untersuchungen an der menschlichen Vaginalschleimhaut"
Arch. Gynäk. 138, III (1929)
29. Dierks, K.
"Zur Frage des mensuellen Zyklus der menschlichen Vagina"
Zbl. Gynäk. 54, 1882 (1930)
30. Diczfalusy, E., E. Johannissen, K.G. Tillinger and G. Bettendorf
"Comparison of the clinical and steroid metabolic effect of human pituitary and urinary gonadotropins in amenorrhoeic women"
Act. Endocrinol. 90, 35 (1964)
31. Döring, G.K.
"Über die Behandlung der Sterilität bei Gelbkörperschwäche"
Z. Geburtsh. Gynäk. 157, Beilagenheft S. 95 (1960)
32. Elert, R.
"Über den Mechanismus der thermogenetischen Wirkung des Progesterons"
Geburtsh. u. Frauenheilk. II, 325 (1951)
33. Férin, J., R. Demol
"Etude comparée des différentes techniques d'examen des frottis vaginaux au point de vue hormonal"
Ann. Endocrin. 13, 527 (1952)
34. Férin, J.
"Effects of 19-nor-steroidal progesterons on the vaginal smear of normally menstruating woman"
Act. Cytol. 6, 305 (1962)

35. Gardner, M.R., E. Dottas, B. Gill
"Use of serial vaginal smears in detecting time of ovulation"
Fertil. Steril. 6, 86 (1955)
36. Symposium: Hormonal evaluation" Gaudefroy, M.
Act. Cytol. 2, 153 (1958)
37. Gaudefroy, M.
"Terminology of cytological smears in regard to estrogen effect"
Act. Cytol. 4, 62, 1960
38. Gaudefroy, M.
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of ovulation"
Act. Cytol. 4, 80, 1960
39. Gennes de, L., H. Buicaire, F. Moussalani
"Luteal activity and vaginal smears"
La Presse Medicale 66, 559 (1958)
zit. Acta Cytol. 2, 195 (1958)
40. Goldhar, A., M.H. Grody, W.H. Masters
"The vaginal smear as an ovulatory index"
Fertil. Steril. 3, 376 (1952)
41. Gomes-Ferrarotti, N.
"Is the presence of a highly proliferative celltype (estrogenic type) during the second half of the cycle incompatible with the normal luteal function?"
Act. Cytol. 6, 302 (1962) Diskussionsbeitrag
42. Haam van, E.
"Cytological changes of the vaginal and ectocervical epithelium as a result of the physiological presence, deficiency or absence of endogenous estrogen stimulation"
Acta Cytol. 4, 36 (1960)
43. Haam van, E.
"The vaginal smear during the luteal phase of the normal menstrual cycle"
Acta Cytol. 6, 282 (1962)

44. Hammerstein, J.
"Hormonanalytische Untersuchungen zur Frage der endokrinen Korrelationen im biphasischen Menstruationscyklus der Frau"
Arch. Gynäk. 196, 504 (1962)
45. Hammond, A.
"Colpocytologie evidence of progesterone production"
Obstet. a. Gynec. 21, 309 (1963)
46. Hitschmann, F., L. Adler
"Der Bau der Uterusschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation"
Mschr. Geburtsh. Gynäk. 27, 1 (1908)
47. Igel, H.
"Gynäkologische Zytodiagnostik"
Verlag de Gruyter, Berlin, (1959)
48. Jayle, M.F., Ph. Genet, J. Pujol and Veyrin-Forrer
"The relationship between the appearance of vaginal smears and the rate of excretion of urinary steroids"
Act. Cytol. 4, 16 (1960)
49. Jenny, J.
"Grenzen und Möglichkeiten der hormonalen Cytodiagnostik"
Gynaecologica 145, 279 (1958)
50. Knaus, H.
"eine neue Methode zur Bestimmung des Ovulationstermines"
Zbl. Gynäk. 53, 2193 (1929)
51. Knaus, H.
"Die periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit des Weibes"
Verlag Maudrich, Wien (1953)
52. Kühnelt, H.J.
"Der zervikale Faktor in der Sterilität"
Geburtsh. u. Frauenheilkunde, 16, 651 (1956)

53. Langreder, W.
"Die Bedeutung der Vaginalmikroskopie für die gynäkologische Abstrichdiagnostik"
Zbl. Gynäk. 73, 75 (1951)
54. Lübke, F.
"Diagnostik und Therapie der Fertilitätsstörungen der Frau"
Z.ärztl. Fortbild. 55, 721 (1966)
55. Lübke, F. u. K. Staffeldt
"Über den Wert der Endometriumbeurteilung in der Sterilitätsdiagnostik"
Z. Geburtsh. u. Gynäk. 167/182 (1967)
56. Lübke, F.
"Über den Wert der Ozyklusbeobachtung als diagnostische Methode bei der sterilen Patientin"
Habil.schr. (1968)
57. Lui, W.
"Continued estrogen throughout menopause"
Act. Cytol. 9, 400 (1965)
58. Luz, N.P.
"Symposium on effects of progestational agents"
Act. Cytol. 6, 288 (1962)
59. Malsch, H., A. Schmitt
"Cyclische Veränderungen der Kerngrößen im Vaginalabstrich der Frau"
Klin. Wschr. 30,15 (1952)
60. Marshall, J.
"Thermal changes in the normal menstrual cycle"
Brit. Med. J. 1, 102 (1963)
61. Masshoff, W., E. Letterer
"Funktionelle Diagnostik der Uterusschleimhaut"
Dtsch. med. Wschr. 67, 859 (1941)
62. Meisels, A.
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of ovulation"
Act. Cytol. 4,80 (1960)

63. Meisels, A.
"Computed cytohormonal findings in 3,307 Healthy women"
Act. Cytol. 9,328 (1965)
64. Mogera, P., A. Lombardi, V. Anardi
"Correlazioni isto-citologiche dell'apparato genitale in
rapporto ai vario periodi del ciclo menstruale in 100 casi
di donne presunte sterili"
Minerva ginec 14, 422 (1962)
65. Moggian, G.
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of
ovulation"
Act. Cytol. 4,80 (1960)
66. Montalvo Ruiz
"Is the karyopyknotic index a measurement of endogenous
estrogens?"
Act. Cytol. 4,65 (1960)
67. Moracci, E.
"Intérêt pratique de la détermination de L'index col-
pocytologique"des frottis vaginaux"
Gynéc. Prat. 4,29 (1953)
68. Munguia, H.M., E. Franco
"Terminology of cytological smears in regard to estrogen
effect"
Act. Cytol. 4,59 (1960)
69. Munguia, H., E. Franco
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of
ovulation"
Act. Cytol. 4,80 (1960)
70. Murray, E.G.
"Studien über Veränderungen im Vaginalinhalt"
Arch. f. Gynäk. 165, 635 (1938)
71. Murray, E.G., K. Herrnberger
"Vaginalzyklus bei ovariell gestörten und kastrierten
Frauen"
Arch. f. Gynäk. 166, 216 (1938)

72. Nieburgs, H.E.
"Terminology of cytological smears in regard to estrogen effect"
Act.Cytol. 4,60 (1960)
73. Niendorf, F.
"Der rhythmische Ablauf der Ovarialfunktion und sein Einfluß auf die Tätigkeit der Cervixdrüsen"
Geburtsh. u.Frauenheilk. II, 400 (1951)
74. Nykliček, O.
"Bestimmung der wichtigsten Abstrichtypen nach dem Scheidenzytogramm"
Zbl. Gynäk. 74, 1512 (1952)
75. Nykliček, O.
"Is the presence of epithelial atrophy a definite criterion for lack of estrogen production?"
Act. Cytol. 4,69 (1960)
76. Ober, K.G.
"Aufwuchtemperatur und Ovarialfunktion"
Klin. Wschr. 30,357 (1952)
77. Ober, K.G.
"Ovarium"
im "Klinik der inneren Sekretion" A. Labhardt
Verlag Springer, Berlin (1957)
78. Ogino., K.
"Ovulationstermin und Konzeptionsoptimum"
Zbl. Gynäk. 54, 464 (1930)
79. Ogino, K.
"Über den Konzeptionstermin des Weibes und seine Anwendung in der Praxis"
Zbl. Gynäk. 56, 721 (1932)
80. Palmer, R.
"La stérilité involontaire"
Verlag Masson, Paris (1950)

81. Papanicolaou, G.N.
"The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears"
Am. J. Anat. 52, 519 (1933)
82. Papanicolaou, G.N.
"A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis"
Amer. J. Obstetr. Gynec. 51, 316 (1946)
83. Papanicolaou, G.N., E. Shorr
"The action of ovarian follicular hormone in the menopause, as indicated by vaginal smears"
Amer. J. Obstetr. Gynec. 31, 806 (1936)
84. Papanicolaou, G.N., H.F. Traut and A.A. Marchetti
"The epithelia of women's reproductive organs"
Verlag: The Commonwealth Fund, New York (1948)
85. Pommerenke, W.T., E. Viergiver, N.Y. Rochester
"Relationship between cervical mucus and basal temperature cycles"
Amer. J. Obstetr. Gynec. 54, 676 (1947)
86. Pouchet, F.A.
"Théorie positive de l'ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l'espèce humaine, basée sur l'observation de toute la série animal"
Verlag Baillière, Paris (1847)
87. Puder, H., G. Wolf
"Zur Möglichkeit der Zyklusdiagnose aus dem Zervixschleim und dem histologischen Bild der Zervixdrüsen"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 995 (1953)
88. Pundel, J.P.
"Les frottis vaginaux et cervicaux"
Verlag Masson et Cie, Paris (1950)
89. Pundel, J.P.
"Acquisitions récentes en cytologie vaginale hormonale"
Verlag Masson et Cie, Paris (1957)

90. Pundel, J.P.
"The value of exfoliative cytology on the diagnosis of ovulation"
Act. Cytol. 4,80 (1960)
91. Pundel, J.P.
"The vaginal smear in disturbed luteal function"
Act. Cytol. 6, 287 (1962)
92. Puttarajurs, B.V., W. Taylor
"The relationship between urinary excretion of ovarian hormone metabolites and cornification of the vaginal epithelium during the menstrual cycle"
J. Endocrin. 18, 67 (1959)
93. Rakoff, A.E.
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of ovulation"
Act. Cytol. 4,80 (1960)
94. Rakoff, A.E.
"The vaginal cytology of gynecologic endocrinopathies"
Acta Cytol. 5,153, 1961
95. Rakoff, A.E.
"Vaginal Cytology as an aid in the detection of ovulation"
in R.B. Greenblatt: Ovulation S. 295
Verlag J.B. Lippincott company, Philadelphia (1966)
96. Rauscher, H.
"Die Ermittlung der präovulatorischen Phase durch die Simultanuntersuchung von Vaginalabstrich (Smear) und Zervix. (Mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für die Untersuchung und Behandlung bei unfreiwilliger Kinderlosigkeit)."
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 891 (1956)
97. Rauscher, H.
"Ovulationszeit und Konzeptionsoptimum im Lichte vergleichender Untersuchungen von Basaltemperatur, Vaginalabstrich, Endometrium und Ovar"
Arch. Gynäk. 189, 268 (1957)

98. Rauscher, H.
"Untersuchungen über die Länge der beiden Zyklusphasen in Relation zur Gesamtdauer des Zyklus bei Frauen mit Kinderwunsch"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 575 (1958)
99. Rauscher, H.
"Bild und Bedeutung der im Vaginalabstrich erfaßbaren präovulatorischen Phase im Zyklus"
Arch. Gynäk. 195, 33 (1960)
100. Rauscher, H.
"Bild und Bedeutung der im Vaginalabstrich erfaßbaren präovulatorischen Phase des Zyklus"
Arch. Gynäk. 195, 49 (1961)
101. Rauscher, H.
"Die Bedeutung des Cervixfaktors im Rahmen des Sterilitätsproblems"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25, 883 (1965)
102. Rosenberg, E., J. Coleman, N. Gibree and W. MacGillivray
"Clinical effect of gonadotropins of human origin"
Fertil. Steril. 12, 220 (1962)
103. Roth, O.A.
"Über die Bedeutung des Vaginalabstrichverfahrens (Vaginal smear) nach Papanicolaou zur Zyklusdiagnose"
Dtsch. Med. Wschr. 51, 1719 (1950)
104. Roth, O.A., H. Burger
"Über die Bedeutung der Vaginalsmearmethode nach Papanicolaou zur Bestimmung des Ovulationstermines im Vergleich zur Pregnandiolausscheidung und Morgentemperaturkurve."
Zbl. Gynäk. 10, 931 (1951)
105. Roth, O.A., E. Arnold
"Grenzen und Möglichkeiten der zytohormonalen Diagnostik aus dem Vaginalsekret im Rahmen einer gynäkologischen Sprechstunde bei einmaliger Untersuchung"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 1110 (1952)

106. Roth, O.A.
"Das Kolpopyknogramm als Kontrollmethode der Follikel-
hormonwirkung"
Zbl. Gynäk. 74, 1489 (1952)
107. Roth, O.A.
"Die Zyklusdiagnose aus dem ungefärbten Vaginalsekret mit
Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes"
108. Roth, O.A.
"Zytologische Untersuchungen mit dem Phasenkontrastver-
fahren"
Gynaecologica 135, 222 (1953)
109. Ruge, C.
"Über Ovulation, Corpus luteum und Menstruation"
Arch. Gynäk. 100, 20 (1913)
110. Schmitt, A.
"Der Zelltest nach Papanicolaou und seine Bedeutung für
die Gynäkologie"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 10, 20 (1950)
111. Schmitt, A.
"Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik
in der Gynäkologie"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 593 (1953)
112. Schröder, R.
"Über die zeitliche Beziehung der Ovulation und Menstruation"
Arch. Gynäk. 101, 1 (1914)
113. Schröder, R.
"Kritische Bemerkungen zum Thema "Menstruation und Ovulation"
Zbl. Gynäk. 67, 673 (1943)
114. Séguy, J., H. Simmonet
"Recherche de signes directs d'ovulation chez la femme"
Gynéc. et Obstet. 28, 657 (1933)
115. Séguy, J., H. Vimieux
"Contribution à l'étude des stérilités inexpliquées:
Etude de l'ascension des spermatozoïdes dans les voies
génitales basses de la femme"
Gynéc. et Obstet. 27, 346 (1933)

116. Shettles, L.B.
"Der Cervikalcyklus beim Menschen"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 1 (1952)
117. Sims, J.M.
Brit. Med. J. 2, 465 (1868
zit. Shettles, L.B.:
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 1 (1952)
118. Smolka, H., J.J. Soost
"Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik"
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1965)
119. Sofrin, W., L. Badea
"Die Untersuchung des Scheidenabstriches bei der Funktions-
prüfung der Eierstöcke"
120. Sonek, M.
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of
ovulation"
Act. Cytol. 4, 80 (1960)
121. Soost, H.J.
"Remarks on the new cytological nomenclature with special
consideration given to the determination of karyopyknotic
index"
Act. Cytol. 3, 177 (1959)
122. Stern, E., L.G. Crowley, J.M. Weiner, C.E. Hopkins and
J. Mamorston
"Correlation of vaginal smear patterns with urinary
hormone excretion"
Act. Cytol. 10, 110 (1966)
123. Stockard, C.R., G.N. Papanicolaou
"The existence of a typical oestrus cycle in the guinea
pig with a study of its histologic and physiologic changes"
Am. J. Anat. 22, 225 (1917)
124. Stoll, P.
"Zelluläre Differenzierungsstufen im Vaginalsekret und
ihre Bedeutung für die gynäkologische Zytologie"
Z. Geburtsh. u. Gynäk. 141, 2 (1954)

125. Stoll, P., O. Ledermair
"Über die statistische Erfassung kolposkopischer und
zytologischer Befunde in der Gynäkologie"
Zbl. Gynäk. 82, 642 (1960)
126. Stoll, P., O. Ledermair
"Histologie und Zytologie in der gynäkologischen Funktions-
diagnostik"
Gynaecologica 145, 270 (1958)
127. Stoll, P., J. Jaeger, G. Dallenbach-Hellweg
"Gynäkologische Cytologie".
Verlag Springer, Berlin-Heidelberg-New-York (1968)
128. Terzano, G.
"Is the karyopyknotic index a measurement of endogenous
estrogens?"
Act. Cytol. 4, 65 (1960)
129. Terzano, G., A.A. Arrigheri
"The value of exfoliative cytology in the diagnosis of
ovulation"
Act. Cytol. 4, 80 (1960)
130. Tietze, K.
"Zyklusprobleme und Morgentemperatur"
Arch. Gynäk. 176, 228 (1948)
131. Tietze, K.
"Der Zyklus und seine Störungen"
Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes
Allgem. Teil Bd. II, 491 (1952)
132. Tietze, K.
"Deutung von Kurven der Morgentemperaturen bei weiblicher
Sterilität"
Therapiewoche 12, 255 (1962)
133. Velde van de, T.H.
"Über den Zusammenhang zwischen Ovarialfunktion, Wellen-
bewegung und Menstrualblutung und über die Entstehung des
sogenannten Mittelschmerzes"
Haarlem (1905)

134. Wiergiver, E., W.T. Pommerenke
"Cyclic variations in the viscosity of cervical mucus
and its correlation with the amount of secretion and
basal temperature"
Amer. J. Obstet. Gynec. 51, 192 (1946)
135. Wachtel, E.
"The cytology of amenorrhoea"
Act. Cytol. 10, 56 (1966)
136. Weiser, P.
"Zur Funktionsdiagnose im weiblichen Zyklus. Ein Vergleich
der zytologischen und histologischen Befunde"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25, 550 (1965)
137. Wied, G.L., W. Christiansen
"Die Zytoloyse von Epithelien des Vaginalsekretes"
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13 986 (1953)
138. Wied, G.L.
"Suggested standard for karyopyknosis use in hormonal
reading of vaginal smears"
Fertil. Steril. 6, 61 (1955)
139. Young, S., M.D. Bulbrook and F.C. Greenwood
"The correlation between oestrogen and vaginal cytology"
Lancet 1, 350 (1957)
140. Zinser, H.-K.
"Die Cytodiagnostik in der Gynäkologie"
Verlag G. Fischer, Jena (1957)

Die Doktorarbeit wurde in der Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. L a x) angefertigt. Prof. Dr. med. L ü b k e bin ich für die Themenstellung und die stete Unterstützung bei der Bewältigung der Arbeit dankbar.

Mein Dank gilt ebenso Frau Eweis, die mich in die Hormoncytologie eingearbeitet und mir bei der Materialsammlung geholfen hat.

Lebenslauf

Name: Manfred Schmidt

geboren: 8.2.1942 in Sulzbach-Rosenberg

Schule: 1943 - 1953 Volksschule in Passau
1953 - 1962 Oberrealschule - zunächst in
Passau, dann in Sulzbach-Rosen-
berg

Juli 1962 Abschluß mit dem Abitur

Studium: WS 1962 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Freien Universität Berlin

1968 Beginn der Doktorarbeit

1969 medizinisches Staatsexamen

1970 Approbation

Derzeitige
Tätigkeit: Wissenschaftlicher Assistent
an der Frauenklinik Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
- Fachbereich 6 - Außenkliniken -

